



FACULTAD DE QUÍMICA

**“ANÁLISIS DE LA INGESTA DIETÉTICA Y SU RELACIÓN CON LA
VARIANTE RS9939609 DEL GEN FTO EN NIÑOS CON
FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME METABÓLICO DEL
MUNICIPIO DE CHIMALHUACÁN”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA DE ALIMENTOS

P R E S E N T A:

LAURA GABRIELA LOZADA PALOMINO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesor: J. ELEAZAR MARTÍNEZ BARAJAS

VOCAL: Profesora: MARTA ALICIA MENJIVAR IRAHETA

SECRETARIO: Profesora: ILIANA ELVIRA GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: RODOLFO FONSECA LARIOS

2° SUPLENTE: Profesora: MARÍA ESTHER DÍAZ CARRILLO

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

EDIF. F, LAB. 313.

ASESOR DEL TEMA

DRA. MARTA MENJIVAR IRAHETA

SUPERVISOR TÉCNICO

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES GRANADOS SILVESTRE

SUSTENTANTE

LAURA GABRIELA LOZADA PALOMINO

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con fondos del proyecto DGAPA-PAPIIT IT 202217 y PAIP 5000-9110.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	10
Capítulo I	10
Capítulo II	15
Capítulo III	23
Ingesta dietética	23
Capítulo IV.....	29
Capítulo V.....	32
MUNICIPIO DE CHIMALHUACÁN	35
JUSTIFICACIÓN.....	36
OBJETIVOS.....	38
METODOLOGÍA	39
RESULTADOS.....	45
DISCUSIÓN.....	56
CONCLUSIONES	66
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	67
BIBLIOGRAFÍA	77
APÉNDICE 1	80
APÉNDICE 2.....	83
APÉNDICE 3.....	84

RESUMEN

La ENSANUT 2018 en México, reportó que el 35.6% de la población entre 5 y 11 años, presentó sobrepeso y obesidad, aunado al 2% con desnutrición crónica de acuerdo con la UNICEF. Una de las principales causas de la aparición de enfermedades no transmisibles como el Síndrome Metabólico (SM) es la ingesta inadecuada de nutrientes. El SM se define como la combinación de hipertensión, obesidad abdominal, dislipidemia e intolerancia a la glucosa. El SM es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y/o diabetes tipo 2 (DT2). La etiología del SM es multifactorial, causado por la combinación de factores ambientales y genéticos. La obesidad tiene una elevada frecuencia en la población mexicana y es uno de los principales factores de susceptibilidad para desarrollar SM. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado polimorfismos genéticos que predisponen a la obesidad. Uno de los más estudiados es el rs9939609 del gen *FTO*. El objetivo de esta tesis fue identificar la asociación del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* con factores de riesgo del SM y la ingesta dietética en niños escolares del municipio de Chimalhuacán, Estado de México. Se trata de un estudio transversal descriptivo, realizado en 180 niños de quinto y sexto grado de dos escuelas del municipio de Chimalhuacán, Estado de México, y se contó con el permiso del Comité de Ética e Investigación del Hospital Juárez de México (HJM 2315/14-C). Se realizaron determinaciones somatométricas, bioquímicas y se registró el consumo de alimentos de 24 horas. La variante rs9939609 del gen *FTO* se identificó a través de la genotipificación por PCR-TR con sondas TaqMan. La clasificación de SM se hizo bajo los criterios De Ferranti. La frecuencia de SM fue de 22.2%; los componentes que predominaron fueron dislipidemia (concentración de C-HDL < 50 mg/dL; triglicéridos \geq 110 mg/dL) y obesidad abdominal ($pC \geq 75$). El análisis de la dieta reveló una menor ingesta calórica y de fibra, con consumo en exceso de grasas saturadas. Los niños con SM tuvieron un menor consumo de proteínas ($P=0.041$). Las frecuencias genotípicas del rs9939609 del gen *FTO* fueron: TT (69.12%), A/T (28.18%) y AA (2.68%). No se encontró asociación del alelo de riesgo con los componentes del SM, ni con el consumo de nutrientes. La elevada frecuencia de sobrepeso/obesidad aunado al SM hace necesario el estudio de otros polimorfismos que permitan conocer la contribución de los factores genéticos en el desarrollo del SM. Este trabajo evidencia la necesidad de una detección oportuna del SM en población infantil, para poder reducir el riesgo de desarrollar ECV, DT2 y sus complicaciones en edades tempranas.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGE	Ácidos grasos esenciales
Apo	Apolipoproteínas
ATP III	Adult Treatment Panel
CC	Circunferencia de cintura
C-HDL	Lipoproteínas de alta densidad ligadas al colesterol
C-LDL	Lipoproteínas de baja densidad ligadas al colesterol
DHA	Ácido docosahexaenoico
dNTPs	Desoxirribonucleótidos trifosfatados
DT2	Diabetes tipo 2
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EDA	Ácido eicosapentaenoico
EDTA	Ácido etilendiamino tetracético
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EO	Estrés oxidativo
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FRET	Energía de resonancia fluorescente
FTO	Gen asociado a masa grasa y obesidad
GLU	Glucosa
GWAS	Estudios de asociación de genoma completo
IDR	Ingesta diaria recomendada
IMC	Índice de masa corporal
kg/mL	Kilogramo por mililitro
LPL	Lipoproteinlipasa
mg/dL	Miligramo por decilitro
OMS	Organización mundial de la salud
Pb	Pares de bases nitrogenadas
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
QM	Quilomicrones
Pcr-tr	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
SBP	Presión arterial sistólica
SDS	Dodecil sulfato de sodio
SDSS	Statistical package for the social sciences
SM	Síndrome metabólico
SNP	Polimorfismo de una sola base
Taqpolimerasa	Polimerasa termoestable (<i>Thermus aquaticus</i>)
TG	Triglicéridos
TRC	Transporte reverso del colesterol
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

INTRODUCCIÓN

Acorde a lo publicado por el departamento de Nutrición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el mundo se enfrenta a una doble carga de mala nutrición. En los países en desarrollo, más de 800 millones de personas todavía se ven afectadas por la desnutrición crónica, y al menos 1,5 mil millones de personas sufren deficiencias de micronutrientes. Al mismo tiempo, las tasas de sobrepeso y obesidad están aumentando rápidamente en muchos lugares. La coexistencia de desnutrición y sobrepeso/obesidad en los mismos países, comunidades y hogares se conoce como la doble carga de mala nutrición¹.

En México, este panorama está presente y los niños sufren de desnutrición y obesidad, siendo la desigualdad económica y social algunos de los factores que contribuyen a acrecentar el problema. En el año 2018, el 44.5% de los hogares en México se identificaron con seguridad alimentaria. En contra parte, el 22.6% presentó inseguridad alimentaria moderada y severa, y el 32.9% restante inseguridad leve ², los datos anteriores indican que más del 50% de la población en México puede no estar teniendo una alimentación adecuada.

Las crecientes tasas de sobrepeso y obesidad en todo el mundo están asociadas a un aumento en las enfermedades crónicas como el cáncer, las ECV y la DT2. Diversos factores como la urbanización, las dietas poco saludables (bajas en nutrientes indispensables y con alto contenido energético), así como el incremento del sedentarismo han contribuido al aumento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad infantil. En México, la cifra llega a 35.6% en niños mayores de 5 años ².

La dieta inadecuada es uno de los principales factores de riesgo en la aparición de enfermedades no transmisibles ³. El consumo elevado de grasas (lípidos) a través de la dieta, especialmente grasas saturadas de origen animal y el colesterol son los factores que más contribuyen en el desarrollo de la obesidad y la aterosclerosis en humanos ⁴. Además, se ha sugerido que una alta ingesta calórica junto con deficiencias de micronutrientes puede conducir a un aumento en la producción de subproductos tóxicos de reacciones bioquímicas incompletas, que pueden contribuir a un mayor aumento de peso o al desarrollo de enfermedades metabólicas asociadas ⁵. Recientemente los factores dietéticos y la deficiencia en macro y micronutrientes esenciales se han indicado como componentes clave en el inicio y la progresión del SM ⁴.

El SM conjunta un grupo de alteraciones metabólicas como la hipertensión, obesidad abdominal, dislipidemias (hipertrigliceridemia, hipo-alfa-lipoproteinemia) así como intolerancia a la glucosa que, en combinación, aumentan el riesgo a desarrollar ECV y DT2.

Los componentes del SM se han definido según diferentes guías y consensos; en el caso de los niños, existen diversos criterios para el diagnóstico de SM; a pesar de que difieren en los puntos, coinciden en que se requiere presentar tres de los cinco factores ya mencionados.

La predisposición genética y el entorno ambiental, son factores que influyen en el desarrollo de enfermedades metabólicas. Diversos abordajes genéticos alrededor del mundo han evidenciado la importancia de la evaluación de polimorfismos genéticos que permitan conocer la susceptibilidad-para el desarrollo del SM ⁶.

Numerosos estudios de GWAS han logrado identificar más de 300 variantes genéticas que predisponen a la obesidad (factor de susceptibilidad para el desarrollo de SM). En este contexto, el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* ha sido uno de los más estudiados y el que presenta el mayor número de asociaciones con marcadores de obesidad ⁷.

Los componentes de la dieta pueden alterar la expresión genómica directa o indirectamente. A nivel celular, los nutrientes pueden: 1) actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores; 2) ser metabolizados por rutas metabólicas primarias o secundarias, alterando de ese modo las concentraciones de sustratos o intermediarios; o 3) influir positiva o negativamente sobre las rutas de señalización. La progresión desde un fenotipo sano a un fenotipo con una enfermedad crónica debe producirse por cambios en la expresión o por diferentes actividades de proteína y enzimas ³.

A pesar de que México ocupa uno de los primeros lugares a nivel mundial en obesidad infantil, hasta la fecha son pocos los estudios que han investigado la asociación entre la variante rs9939609 del gen *FTO* con el SM y la ingesta dietética en población infantil. Por lo anterior proponemos que la calidad de la dieta (entendiéndose calidad de la dieta como el aporte de energía y nutrientes de acuerdo a las ingestas recomendadas; las cuales establecen un rango aceptable de distribución de todos los macronutrientes, en ellas influyen la composición de la grasa, contenido de fibra dietética, vitaminas y minerales entre otros) se encuentra íntimamente relacionada con el SM y/o con los factores que lo

conforman; a su vez, es posible que exista una asociación entre la variante rs9939609 del gen *FTO* y la ingesta dietética en niños escolares del Municipio de Chimalhuacán.

MARCO TEÓRICO

Capítulo I

Situación nutricional de los niños escolares en México

Una alimentación y nutrición adecuada son la base para la supervivencia, la salud y el crecimiento del ser humano. México ha experimentado distintos cambios durante los últimos años que han influido en la magnitud y distribución del mal estado de nutrición en la población, ya sea por deficiencias o excesos.

La doble carga de desnutrición y obesidad es un problema que ha alcanzado prevalencias elevadas, afectado a nuestro país de una forma importante. Al respecto, se ha documentado la coexistencia de esta doble carga en hogares mexicanos donde, por ejemplo, pueden convivir en un mismo hogar un niño menor de 5 años con baja talla, y su madre con obesidad y/o sobrepeso. Así, tanto la desnutrición como el sobrepeso y la obesidad son factores desfavorables clave que inciden en el desarrollo del niño; su pronta detección y prevención beneficiará a las generaciones futuras⁸.

En nuestro país, la dieta se ha caracterizado por el consumo de productos altamente procesados, carentes de componentes naturales, y sobre todo de un consumo muy bajo de frutas y verduras, lo que se refleja en los resultados de la ENSANUT 2018, donde se estima que sólo 3 de cada 10 niños mexicanos cumplen con el consumo recomendado de frutas y verduras, mientras que el consumo de alimentos altos en calorías como pastelillos, botanas y bebidas azucaradas superan el requerimiento diario².

El panorama alimentario y nutricional de México es complicado, en particular por la llamada transición epidemiológica en que se encuentra el país, caracterizada por la persistencia de antiguos problemas de nutrición y salud ligados a la pobreza, así como por nuevos problemas asociados con la riqueza.

La manera más certera de prevenir y contener la desnutrición, el sobrepeso y la obesidad es en esencia fortalecer los programas de salud y de desarrollo social, así como servicios de calidad acordes a la situación cultural de las comunidades, haciendo especial énfasis en una nutrición adecuada, monitoreo del peso y suplementación.

Obesidad en México

La obesidad y el sobrepeso se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud⁹.

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre la energía consumida y la gastada. A nivel mundial ha ocurrido un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico que son ricos en grasa y un descenso en la actividad física debido a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos modos de transporte y la creciente urbanización.

El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad; se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros al cuadrado (kg/m^2)⁹.

En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como:

- Sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- Obesidad: IMC igual o superior a 30.

La obesidad es uno de los problemas de salud pública que apura a México a buscar soluciones efectivas. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 que se efectuó durante el periodo del 30 de julio de 2018 al 28 de junio de 2019, reveló que, a nivel nacional, el porcentaje de adultos mayores de 20 años con sobrepeso y obesidad era de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), lo que reflejó un aumento del 3.9% respecto al 2012².

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares; principalmente las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares que fueron la principal

causa de muertes en 2012²; los trastornos del aparato locomotor como la osteoartritis y el cáncer.

Es así como México, en 2018, presentó 8.6 millones de adultos con diabetes, 15.2 millones con hipertensión y 16.1 millones de personas con colesterol y triglicéridos elevados en 2018².

Obesidad infantil en México

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que suele comenzar durante la niñez y la adolescencia, etapas en las que los factores genéticos y los ambientales están estrechamente relacionados con su desarrollo. Entre los factores ambientales se encuentran la falta de ejercicio, la pérdida de la capacidad para parar de comer (binging), historial de obesidad en la familia, enfermedades médicas (problemas endocrinológicos o neurológicos), medicamentos (esteroides y algunos medicamentos psiquiátricos), cambios en la vida que les causan mucho estrés (separaciones, divorcio, mudanzas, fallecimientos de familiares), problemas familiares, baja autoestima, depresión u otros problemas emocionales¹⁰. En cuanto a los factores genéticos, se han encontrado genes implicados en la etiología de la obesidad, algunos de ellos codifican péptidos orientados a transmitir señales de hambre y saciedad, o están implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos y en el control del gasto energético¹¹. El primer SNP sólidamente asociado con un aumento del IMC se asignó en 2007 a un gen con una función desconocida por el momento. Este gen, ahora conocido como *FTO* se ha replicado repetidamente en varias etnias y se asocia a la obesidad al regular el apetito¹². Hasta el 2017, los GWAS para el IMC, la relación cintura-cadera y otros rasgos de obesidad han identificado más de 300 SNP asociados a esta patología¹³.

El interés por la obesidad infantil se ha acrecentado en los últimos años; la gran inquietud radica en que su prevalencia ha aumentado significativamente. En la ENSANUT 2018, se informó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil mexicana de 5 a 11 años de 2012 a 2018, aumentó de 34.4% a 35.6%. En el 2012 se reportó una prevalencia del 19.8% de sobrepeso y del 14.6% de obesidad, mientras que en el 2018, la población en este intervalo de edad presentó 18.1% de sobrepeso y 17.5% obesidad,

lo que indica que 3.9 millones de niños presentan sobrepeso y obesidad²; lo que resulta más grave es que los niños que tenían sobrepeso pasaron a tener obesidad.

Esta encuesta, además, reveló el porcentaje de la población que consume alimentos no recomendables como: bebidas lácteas endulzadas (38.2%), botanas, dulces y postres (64.6%), comida rápida y antojitos mexicanos (18.4%).

Contrariamente, el consumo de alimentos recomendables como agua, lácteos, frutas, leguminosas, carnes, huevo y verduras fue de: 85.4%, 56.5%, 43.5%, 46.1%, 40.5%, 31.7% y 22%, respectivamente.

Con frecuencia, la mayoría de los médicos asumen erróneamente que el peso normal en el niño es el que se señala como promedio para la edad, sin considerar que el peso no solo se relaciona con la edad, sino también con el sexo y la estatura. Aunado a lo anterior, la educación escolar y extraescolar excluye la importancia de la obesidad, la manera de determinarla y sus consecuencias físicas, metabólicas, psicológicas y sociales, por lo que es fácil entender por qué aumenta progresivamente el peso que poco a poco convierte en obeso al niño o al adolescente¹⁴.

El valor de las medidas de la talla y el peso, carece de sentido si no se compara con el del resto de los niños de su edad para poder concluir si el valor concreto que se ha obtenido es alto, medio o bajo. Los percentiles son una herramienta fundamental para valorar distintos parámetros¹⁵. El percentil es una medida de posición usada en estadística que indica el valor de la variable por debajo del cual se encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo; de tal forma que, observando los resultados de la población estudiada, se puede decir si el niño está en la media de peso para su edad o si pertenece al grupo de los que tiene un peso mayor dentro de los de su clase, o también si es de los más altos de su clase o de los más bajos, dependiendo de su percentil¹⁵.

En este trabajo se decidió utilizar a los percentiles del IMC en los niños, porque a diferencia del IMC en los adultos, los percentiles toman en cuenta la edad y el sexo, este último debido a las diferencias fisiológicas entre niños y niñas, lo cual lo hace más confiable para definir sobrepeso y obesidad en la infancia.

De acuerdo a la OMS ¹⁶ en el caso de los niños, y utilizando el percentil del IMC, los estados de nutrición se clasifican como:

- Menor a 4 = Desnutrición
- De 4 a 14.9 = Bajo peso
- De 15 a 84.9 = Normal
- De 85 a 94.99 = Sobrepeso
- Mayor a 95 =Obesidad

Es necesario transmitir a la sociedad la idea de que la obesidad es una enfermedad crónica, progresiva, no reversible por sí misma ¹⁴ y una epidemia mundial que ha aumentado en las últimas décadas, impactando de forma importante en la edad pediátrica y predisponiendo a la aparición de trastornos y padecimientos que anteriormente eran frecuentes en la edad adulta. Se sabe, por ejemplo, que condiciona el desarrollo precoz de alteraciones metabólicas, tales como el síndrome SM ¹⁵.

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo en 2017 con 508 niños, se encontró que el 45.9% de la población tenía SM; de esos niños con SM, el 20.3% tenía un pIMC \geq 95; es decir que 47 niños presentaban obesidad; lo que sugiere la gravedad del problema y la pronta necesidad de tomar medidas preventivas ¹⁷.

Capítulo II

Síndrome metabólico y sus factores

El SM se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Su prevalencia a nivel mundial ha aumentado vertiginosamente en los últimos años, estimándose que el 25% de la población adulta a nivel mundial lo presenta ¹⁸.

Existen diferentes criterios para el diagnóstico del SM en niños, uno de los más estudiados en la población infantil es el establecido por De Ferranti ¹⁹, este criterio define al SM como la presencia de tres de cinco factores: triglicéridos ≥ 100 mg/dL, C-HDL < 50 mg/dL, glucosa ≥ 110 mg/dL en ayunas, circunferencia de cintura ≥ 75 percentil y presión arterial sistólica > 90 percentil.

A continuación, se describen los factores del SM y la relación con su patogénesis

Dislipidemias

El perfil lipídico alterado más frecuente que presentan los pacientes con SM se caracteriza básicamente por el aumento de triglicéridos y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) así como la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) ²⁰. El desarrollo de dislipidemia se debe en gran parte al efecto que tiene el exceso de ácidos grasos libres sobre el hígado, ya que éstos estimulan la síntesis de triglicéridos, el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en colesterol (C-VLDL) ²⁰.

Triglicéridos (TG)

Como sucede con la mayoría de las enfermedades, la elevación patológica de las concentraciones de TG resulta del efecto en diferente grado de las características genéticas del individuo y de numerosos factores ambientales, como la dieta, el estilo de vida y la exposición a tóxicos o fármacos ²¹.

Los TG son ésteres de glicerol que constituyen una fuente importante de energía para el organismo. Contienen tres moléculas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerol por enlaces éster. Se sintetizan y se depositan en el hígado, intestino y sobre todo en el tejido adiposo; a su vez, los dos primeros órganos se encargan de sintetizarlos para expórtalos a otros tejidos, mientras que el tejido adiposo sintetiza triglicéridos y los almacena como reserva; su síntesis está regulada por varias hormonas como la insulina, que promueve la conversión de glúcidos en ácidos grasos ²¹.

La hidrólisis de los TG se produce en el intestino y es producida por la acción de las lipasas; los ácidos grasos provenientes de la hidrólisis de los triglicéridos y del colesterol de la dieta, se reesterifican en el retículo endoplásmico de las células de la mucosa, produciéndose nuevamente triglicéridos y colesterol esterificado ²².

La determinación de este parámetro bioquímico es de gran utilidad clínica debido a que diversos estudios clínicos demuestran que sus valores elevados están implicados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, algunas de ellas de origen hereditario. La cantidad de TG en el plasma depende de una interacción entre factores genéticos y ambientales. A su vez, los determinantes genéticos constituyen una red de gran complejidad, constituida por un número elevado de genes, en general de baja penetrancia, y con una elevada heterogeneidad en sus posibles polimorfismos y mutaciones, que también interaccionan entre sí. De esta manera el componente de variabilidad explicado por factores exclusivamente genéticos se ha estimado en torno al 40% ²¹. El aumento de las concentraciones de triglicéridos puede causar disfunción de las células β del páncreas y acelerar su apoptosis a través de procesos de lipotoxicidad y lipoapoptosis, los cuales afectan tanto al miocardio como al músculo esquelético. Estos dos procesos se presentan porque en condiciones de obesidad, los adipocitos no pueden almacenar el exceso de ácidos grasos en forma de TG, por lo que se empiezan a acumularse en tejidos no adiposos causando esteatosis. En esos tejidos, los ácidos grasos favorecen la producción de ceramida, un ácido graso unido a esfingosina potencialmente dañino, que a su vez puede incrementar la formación de óxido nítrico y causar apoptosis de las células β del páncreas y de los cardiomiocitos conduciendo a DT2, cardiomiopatías y RI²³.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las HDL son complejos macromoleculares, pseudomicelares, constituidos por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) y apolipoproteínas ²⁴, la figura 1 muestra una molécula de HDL y sus componentes. Esta molécula es conocida como colesterol bueno por ser protector contra las enfermedades cardiovasculares, su función principal es extraer el colesterol de los tejidos periféricos y transportarlo hacia el hígado para para ser metabolizado y eliminado vía intestinal junto con las heces. El hígado sintetiza lipoproteínas de alta densidad las vierte a la sangre; estas tienen mucha afinidad por el colesterol, y lo recogen de los tejidos y de sus depósitos en las arterias para transportarlos hacia el hígado a fin de excretarlos o reciclarlos; ejecutándose así la primera etapa del transporte reverso de colesterol (TRC) ²⁴.

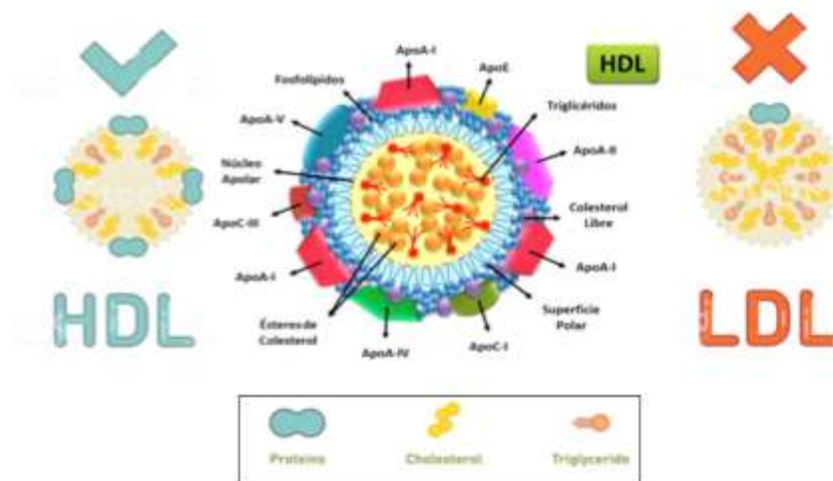


Figura 1. Representación de una lipoproteína de alta densidad. (Ponce Y., 2013)

El colesterol que se absorbe de la dieta es transportado a través de los quilomicrones; estos se sintetizan en el intestino para transportar los ácidos grasos (AG) y el colesterol dietético hacia el hígado y el resto de los tejidos, su metabolismo consiste esencialmente en la hidrólisis intra-vascular de los TG que transportan por medio lipasa de lipoproteínas (LPL) ²⁵.

La acción de la LPL produce una remodelación de la partícula lipoprotéica, cuyo tamaño se va reduciendo progresivamente; al ir perdiendo TG, ésta se distorsiona, lo cual se compensa desprendiéndose de componentes de superficie (fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas C) que son recogidos por las HDL ²⁵.

Las HDL tienen más afinidad por el colesterol que las LDL, y lo extraen de los tejidos, y de las placas ateroscleróticas conduciéndolo al hígado para eliminarlo. Por tanto, una disminución de las HDL, como se presenta en los niños, afecta el TRC evitando la remoción del excedente de colesterol de las células periféricas, desencadenando así, una acumulación anormal en las membranas celulares y posterior hipertrigliceridemia.

En el SM una característica primordial es la concentración baja de colesterol en partículas HDL circulantes, debido al aumento en la transferencia de triglicéridos de las VLDL a las HDL, un proceso mediado por la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Las HDL ahora ricas en triglicéridos se eliminan por el hígado principalmente a través del receptor SR-BI. Esto se debe a que el contenido alto de triglicéridos en las partículas HDL las convierte en mejores sustratos de la lipasa hepática (LH). La acción de la LH en las HDL ricas en triglicéridos genera partículas HDL pequeñas que se eliminan rápidamente de la circulación ²⁶.

Glucosa

La primera y más directa fuente de glucosa para el mantenimiento de la glucemia es el glucógeno hepático, el cual es un polímero de glucosa que se almacena en el citosol de la célula en forma de gránulos y funciona en la mayoría de las células como combustible de emergencia que aporta glucosa para la generación de ATP en ausencia de oxígeno o cuando el flujo sanguíneo es restringido ²⁷.

Los niveles de glucógeno hepático varían en respuesta a la ingesta de alimentos aumentando inmediatamente después de una comida y disminuyendo lentamente cuando se moviliza el glucógeno para mantener la glucemia. La glucosa es una hexosa conformada por 6 átomos de carbono que constituye la fuente principal de energía para las células del cuerpo humano. Cuando el nivel de glucosa en sangre aumenta, el páncreas libera insulina; la cual regula el metabolismo hepático del glucógeno a través

de cambios en el estado de fosforilación de la glucógeno fosforilasa en la vía degradativa y de la glucógeno sintetasa de la vía biosintética. Este proceso disminuye la cantidad de glucosa en el torrente sanguíneo y evita que se alcancen niveles peligrosos; a medida que el nivel de glucosa en la sangre vuelve a la normalidad, también lo hace la secreción de insulina del páncreas ²⁸.

El examen de glucosa en sangre se debe hacer rutinariamente, ya que es de vital importancia en el diagnóstico de determinadas enfermedades como es el caso de la diabetes. Mediante su medición se puede establecer los estados de hipoglucemia cuando la glucemia es menor de 70 mg/dL, normoglucemia entre 70 y 110 mg/dL, glucosa alterada en ayunas 100-125 mg/dL y diabetes ≥ 126 mg/dL ²⁹.

En la diabetes se disminuyen drásticamente los efectos de la insulina en el cuerpo, ya sea porque el páncreas no puede producir insulina suficiente (diabetes tipo 1) o porque el cuerpo se resiste a los efectos de la insulina y no produce insulina suficiente para mantener un nivel de glucosa normal (DT2). Como resultado, la glucosa tiende a acumularse en el torrente sanguíneo (hiperglucemia) y puede alcanzar niveles muy elevados, lo cual representa un peligro si no se trata en forma adecuada ²⁷⁻²⁹.

La RI presente en niños y adolescentes obesos induce hiperinsulinemia compensadora secundaria, con el objetivo de mantener la glucosa en concentraciones normales; en una fase más avanzada, la secreción de la célula beta pancreática puede deteriorarse y ser insuficiente para mantener la glucosa dentro del rango de normalidad. La glucosa basal alterada y la intolerancia a la glucosa son componentes del SM.

Circunferencia de cintura

El sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes se consideran un problema de salud pública alrededor del mundo, tanto por su elevada prevalencia como por su asociación con diferentes comorbilidades ³⁰. La obesidad abdominal y la RI están relacionadas con el desarrollo de SM y riesgo cardiovascular. La RI es un factor clave en la patogenia del SM, aunque la relación entre la RI y los componentes de SM es compleja, Weiss y cols. demostraron que el aumento de RI es paralelo al aumento de SM en niños y adolescentes obesos ³¹. En los pacientes obesos, la acumulación de ácidos grasos libres en el hígado,

las células adiposas, el páncreas y sobre todo el músculo esquelético, interfiere en el funcionamiento normal de la insulina y parece ser el determinante primario del aumento de RI. Además, el acumulo de ácidos grasos en el hígado induce a RI, disminuyendo la capacidad de la insulina de supresión de la producción de glucosa. En estas condiciones, la hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia. Por otro lado, la RI en las células adiposas da lugar a incremento de la lipólisis con la consiguiente hiperlipidemia. Como consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello la acumulación de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI ³². (Figura 2.)

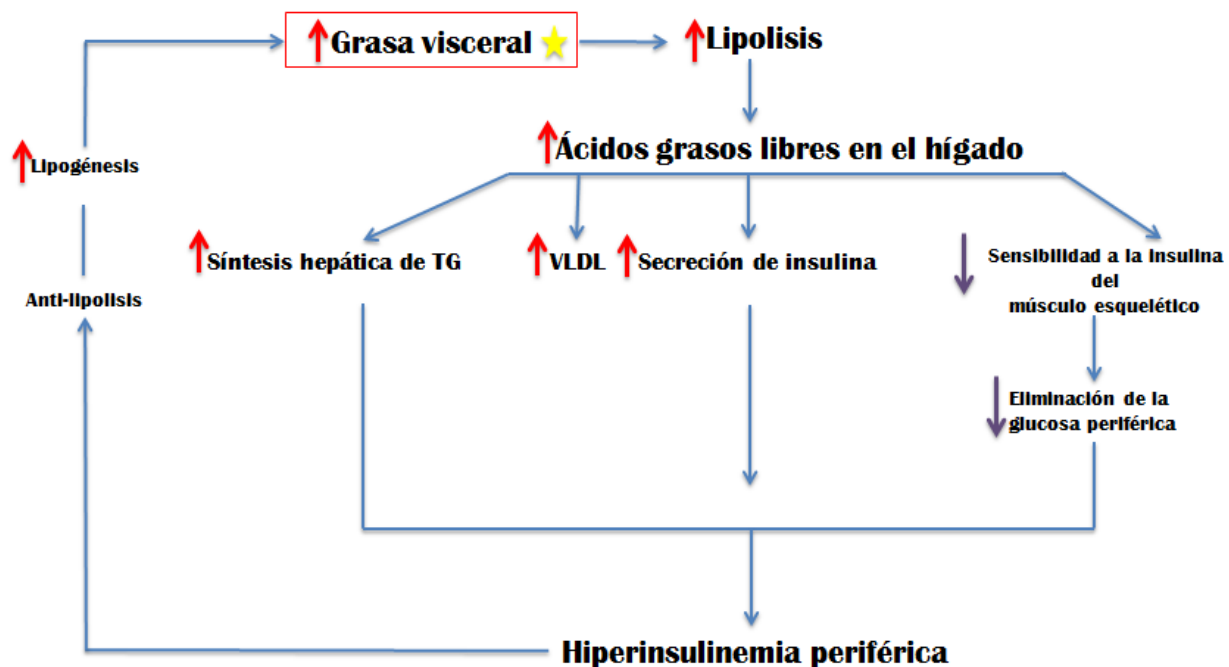


Figura 2 Hipótesis de la patogénesis y fisiopatología de la obesidad visceral en la RI ³².

La circunferencia de la cintura abdominal (CC) ha sido reconocida como el mejor indicador clínico de acúmulo de grasa visceral ³³⁻³⁴, y por ello la CC puede ser una medida más adecuada en términos de SM y riesgo cardiometabólico. Existen valores de referencia de CC en niños procedentes de diversos estudios, pero a pesar de ello, todavía no es habitual su uso en la práctica clínica ³⁵.

La medición de la circunferencia de cintura debe ser realizada a nivel la línea media axilar, en el punto medio entre el reborde costal; se realiza con el paciente en posición de pie, y al final de una espiración normal. Se recomienda realizar al menos 2 mediciones las cuales deben ser promediadas ³⁶.

Se postula a la obesidad abdominal como la responsable para el desarrollo de DT2, la enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular por arteriosclerosis, que son las principales causas de muerte en nuestro país ³⁷.

Hipertensión arterial (HTA)

El sistema circulatorio humano es una intrincada red de mecanismos destinados a mantener la homeostasis de presión y flujo pese a numerosas perturbaciones. La presión arterial (PA) es la fuerza por unidad de superficie ejercida por la sangre contra las paredes vasculares; esta fuerza de empuje es el único impulso con que la sangre ha de recorrer todo el circuito vascular para poder retornar al corazón ³⁸.

La PA está determinada por el volumen de sangre que contiene el sistema arterial y por las propiedades de las paredes, si varía cualquiera de los dos parámetros, la presión se verá modificada ³⁹. Por tanto, una elevación constante de la PA refleja un trastorno en las delicadas interrelaciones de los factores que mantienen este equilibrio ³⁹.

La HTA es una enfermedad caracterizada por un aumento de la presión en las arterias; como consecuencia, los vasos sanguíneos se van dañando de forma progresiva, favoreciéndose el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, el daño del riñón y, en menor medida, la afectación de la retina ³⁹.

En la edad pediátrica los sujetos con riesgo elevado de HTA son aquellos con sobrepeso ³⁹, con bajo peso al nacer, talla baja y aquellos que tienen una historia familiar de hipertensión; sin embargo, también los niños que no presentan estos factores de riesgo pueden tener niveles elevados de presión arterial.

Cada vez hay más estudios que indican que un niño con cifras elevadas de PA tiene más riesgo de convertirse en un adulto hipertenso. La asociación entre obesidad e hipertensión en niños ha sido demostrada en numerosos estudios entre diferentes grupos étnicos y raciales; dentro de la fisiopatología de la HTA en la obesidad se mencionan tres mecanismos que actúan de manera combinada: las alteraciones de la función autonómica (hiperactividad del sistema nervioso simpático), la resistencia a la insulina, y anomalías de la estructura y función vascular, dando origen a distintas comorbilidades asociadas al SM, ECV y DT2 ³⁹.

La HTA es uno de los componentes básicos del SM. Diversos estudios muestran una relación significativa entre los niveles de insulina y la PA de los niños, además se correlaciona con la PA futura que presentarán en la adolescencia ⁴⁰. El perfil más característico que se presenta en el SM es HTA sistólica en una primera fase acompañada en una fase posterior de HTA diastólica. Esto es de particular relevancia porque una presión arterial alta temprana se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. Por otra parte, la obesidad es un determinante importante de la prevalencia de HTA, los sujetos con obesidad central o abdominal (otro factor de riesgo de SM) tienen mayor riesgo de desarrollarla, además de que este tipo de obesidad, está relacionada con la presencia de RI y con hiperinsulinemia ⁴¹.

El papel de la insulina en el desarrollo de la HTA inducida por la obesidad ha sido muy debatido. Por un lado, Landsberg ⁴² planteó la hipótesis de que la ingesta alta de calorías aumenta la termogénesis al activar el sistema nervioso simpático para que actúe como un amortiguador contra el aumento de peso. Sin embargo, la RI es otro mecanismo que los obesos tienen para estabilizar el peso corporal y limitar la ganancia adicional. La hiperinsulinemia resultante estimula la actividad simpática, impulsando mecanismos termogénicos que aumentan la tasa metabólica ⁴³.

Por otra parte, la capacidad vasodilatadora de la insulina está bien establecida en sujetos sanos y normotensos; sin embargo, en estados de RI, como la obesidad, la vasodilatación mediada por insulina puede verse afectada, en parte por la disfunción endotelial y la consiguiente menor producción de óxido nítrico o por la absorción anormal de glucosa, lo que reduce la entrada de calcio a las células musculares ⁴⁴.

Capítulo III

Ingesta dietética

La alimentación es uno de los principales determinantes del estado de salud del ser humano y el factor extrínseco más importante para su desarrollo. Una alimentación adecuada es fundamental a lo largo de toda la vida, pero durante la infancia es particularmente crucial pues las carencias y desequilibrios nutricionales en esta etapa tienen consecuencias negativas no sólo en la salud del propio niño (retraso del crecimiento y del desarrollo psicomotor, disminución de la capacidad de aprendizaje, obesidad, incremento del riesgo de infecciones y del riesgo de mortalidad en general), sino que pueden condicionar su salud durante la vida adulta, aumentando el riesgo de padecer trastornos crónicos (cáncer, HTA, ECV, enfermedades cerebrovasculares, DT2, obesidad y osteoporosis, entre otras) ⁴⁵.

La ingestión de una dieta sana a lo largo de la vida ayuda a prevenir el mal estado de nutrición en todas sus formas. Sin embargo, el aumento de la producción de alimentos procesados, la rápida urbanización y el cambio en los estilos de vida han dado lugar a un cambio en los hábitos alimentarios. Actualmente, las personas consumen más alimentos hipercalóricos, grasas, azúcares libres y sal/sodio; por otra parte, no comen suficientes frutas, verduras y fibra dietética, proveniente, por ejemplo de los cereales integrales ⁴⁵.

La ingesta dietética adecuada debe cubrir los requerimientos nutricionales, es decir, la cantidad de todos y cada uno de los nutrientes para mantener un estado nutricional óptimo que proporcione la energía y todos los nutrientes esenciales para el crecimiento y una vida saludable y activa ⁴⁶. Para cubrir las necesidades de nutrientes de una persona, la dieta debe estar determinada por las características de cada persona (edad, sexo, hábitos de vida y grado de actividad física), el contexto cultural, los alimentos disponibles en el lugar y los hábitos alimentarios ⁴⁵.

Actualmente, gracias a los avances científicos en relación al análisis de la composición de los alimentos y al conocimiento de los procesos metabólicos que éstos sufren en el organismo, se establecen pautas como la ingesta diaria recomendada (IDR), que es la

dosis mínima que se debe consumir de un nutriente para mantener el balance fisiológico y que son los valores de referencia que los profesionales de la salud toman en cuenta, para la elaboración de las guías alimentarias, las cuales tienen como principal objetivo permitir a la población general mantener un buen estado de salud y una buena calidad de vida a largo plazo ⁴⁷.

Basándose, en la evidencia emanada de estudios epidemiológicos (observacionales y prospectivos) y de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (de tamaño muestral, duración y calidad adecuados), numerosos organismos y sociedades científicas han elaborado recomendaciones nutricionales para la población general, llamadas guías alimentarias; éstas facilitan a la población el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y forman parte de la política sanitaria de un país o región, su objetivo principal es la prevención de enfermedades crónicas-degenerativas y deficiencias nutricionales ⁴⁸.

Las IDR pueden variar según el organismo que las diseña en función de los criterios utilizados para su elaboración. Destacan los informes de la Organización Mundial de la Salud-Organización para la Agricultura y la Alimentación (OMS-FAO), de la Unión Europea y, en especial, por su importancia y amplio uso internacional, las recomendaciones del Food and Nutrition Board (National Academy of Sciences [NAS]) de Estados Unidos ⁴⁸.

Algunas de las recomendaciones por parte de la FAO/OMS para la ingesta dietética son ⁴⁹:

- La ingesta calórica debe estar equilibrada con el gasto calórico, las grasas no deberían superar el 30% de la primera, para evitar un aumento malsano de peso.
- Limitar el consumo de azúcar libre a menos del 10% de la ingesta calórica total y para mayores beneficios reducir el consumo a menos del 5%.
- Mantener el consumo de sal por debajo de 5 gramos diarios (equivalentes a menos de 2 g de sodio por día) para prevenir la hipertensión y reducir el riesgo de cardiopatías y accidente cerebrovascular.
- Consumir al menos 400 gramos (equivalentes a cinco porciones) de frutas y hortalizas al día, excepto papas, batatas, mandioca y otros tubérculos feculentos.

En México, la Secretaría de Salud ha emitido documentos como la Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012 referente a la educación para la salud en materia alimentaria y la NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados- Información comercial y sanitaria; así también, ha implementado planes de acción importantes en materia de alimentación como el plato del bien comer y el sistema mexicano de alimentos equivalentes, todo ello con el objetivo de mejorar la alimentación de los mexicanos.

La NOM- 043-SSA2-2012 establece los criterios que deben seguirse para orientar a la población en materia de alimentación, haciendo énfasis en el desarrollo de capacidades y competencias, participación social y comunicación educativa. Promueve el consumo de agua simple potable como fuente principal de hidratación, la lactancia materna en los primeros seis meses de vida y la importancia de moderar la ingestión de alimentos con alto contenido de azúcares refinados, colesterol, ácidos grasos saturados, ácidos grasos *trans*, sodio y recomienda la utilización preferente de aceites vegetales. Además, enfatiza el manejo higiénico de los alimentos, la vigilancia del IMC, del perímetro de la cintura y la promoción de la actividad física⁵⁰. La NOM-051-SCFI/SSA1-2010 por su parte, establece el tipo de información que deben contener las etiquetas destinadas a envases de alimentos y contiene las IDR que deben tomarse en cuenta para dar una información adecuada al consumidor.

Para una mejor comprensión, las guías alimentarias suelen dividir los alimentos en sectores y los distribuyen de diferentes formas y representaciones gráficas, con el objetivo de hacer comprensibles las recomendaciones a la mayoría de la población. La más utilizada en México es el plato del bien comer (figura 3); está es una representación de los grupos de alimentos que deben formar parte de una alimentación correcta; consta de tres grupos: verduras y frutas, el cual es la principal fuente de vitaminas, minerales, antioxidantes y fibra dietética; cereales, principal fuente de hidratos de carbono, leguminosas y alimentos de origen animal que son la principal fuente de proteínas. Las raciones de cada individuo dependerán de su edad, sexo, talla y actividad física. Asimismo, se menciona que en cada uno de los tiempos de comida se debe incluir al

menos un alimento de los tres grupos e intercambiarlos dentro de cada grupo para tener una dieta mucho más diversa ⁵¹.

El Plato del Bien Comer



Figura 3. Representación gráfica del plato del bien comer

El Sistema de Equivalentes por su parte, es un método útil para el diseño de planes de alimentación normales, modificados y personalizados; se basa en el concepto de “Alimento Equivalente”, que es aquella porción (o ración) cuyo aporte nutrimental es similar a los de su mismo grupo en calidad y en cantidad, lo que permite que puedan ser intercambiables entre sí ⁵². De este modo, la dieta de cada individuo se vuelve: a) adecuada a su edad, sexo, talla y actividad física; b) completa, aportando todos los nutrientes que necesita el organismo; c) variada, conteniendo diferentes alimentos de cada uno de los grupos, no solo porque con ello será más agradable, sino porque, a mayor variedad, habrá también una mayor seguridad de garantizar todos los nutrientes necesarios; d) suficiente, adaptada para mantener el peso o desarrollar el crecimiento (en niños); e) equilibrada, ya que la energía debe provenir de los hidratos de carbono entre un 55 y un 60%, 25 a 30% de grasas y de las proteínas, entre un 12 y un 15%;f) inocua que su consumo no implique riesgos para la salud.

Criterios de calidad de la dieta

Para juzgar la calidad de una dieta desde el punto de vista nutricional pueden emplearse diferentes índices o parámetros de referencia, según las recomendaciones actuales, entre los que se encuentran ⁵³:

- Hábitos alimentarios y variedad de la dieta
- Número de comidas realizadas y energía aportada por cada una de ellas
- Ingesta de energía y nutrientes con respecto a las ingestas recomendadas
- Energía
- Densidad de nutrientes
- Perfil calórico o rango aceptable de distribución de los macronutrientes
- Calidad de la grasa
- Calidad de la proteína
- Fibra dietética
- Minerales
- Vitaminas

Para evaluar si un individuo tiene una ingesta y calidad de la dieta adecuada se han diseñado métodos como los que se describen continuación.

La manera de obtener información sobre la ingesta es llevando a cabo encuestas alimentarias, éstas permiten recopilar información sobre los alimentos consumidos (tipo, calidad, cantidad, forma de preparación, número de tomas) y conocer el patrón de consumo de alimentos ⁵¹. Un método tradicional de valoración de ingesta es el recordatorio de 24 horas (R24), el cual es el más empleado en estudios de consumo alimentario y consiste en la realización de una entrevista en la que se invita al sujeto entrevistado a recordar todos los alimentos y bebidas ingeridos en las últimas 24 horas; generalmente, suele referirse al día anterior para facilitar al encuestado recordar su consumo ⁵¹.

Debe preguntarse acerca del alimento ingerido, cantidad y forma de preparación y hacer hincapié en este último aspecto ya que según se siga una u otra receta puede variar significativamente el aporte de energía y nutrientes.

Para estimar la ingesta de energía adecuada y proporcionar a la persona una dieta ajustada a sus necesidades, además de conocer su patrón alimenticio a través del R24, se necesita conocer su gasto energético total (GET) ⁴⁸. Los componentes del gasto energético son el gasto energético basal (GEB) y su factor de actividad (FA), además de su sexo, edad y peso.

El seguimiento de la ingesta dietética evitará alteraciones en la dieta antes de que aparezcan signos clínicos por deficiencia o exceso de nutrientes, además de que resulta un recurso muy útil para la auto-evaluación, auto-control y la motivación para el cambio del comportamiento/patrón alimentario.

Una ingesta dietética balanceada trae consigo muchos beneficios que van más allá de mantener un peso saludable. Por lo cual en muchas poblaciones como la mexicana que sufre de la doble carga de mala nutrición es preciso disponer de estrategias que propicien cambios en la alimentación que conduzcan a mejorar la salud y eviten la aparición de enfermedades metabólicas. Ayudar a las personas a adquirir y mantener hábitos alimentarios y de actividad saludables de una manera sencilla, tendrá repercusiones muy importantes en la salud de la población a largo plazo.

Capítulo IV

Genómica nutricional

La nutrición durante las primeras etapas de la vida tiene una importancia crucial al influir tanto en el crecimiento y desarrollo corporal del niño como en la prevención de futuras enfermedades en el adulto.

Aunque existen diversas evidencias que señalan que el medio ambiente y la dieta (calidad y cantidad) son los principales factores que influyen en la salud y la enfermedad de un individuo, no debemos dejar de lado que existen otros componentes que también participan en el equilibrio necesario para mantener la salud en los seres humanos. Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de nuevas disciplinas como la nutrigenómica y la nutrigenética (Figura 4). Específicamente, la nutrigenética estudia la influencia de cambios en el DNA como: mutaciones, SNPs, variación del número de copias y cambios epigenéticos en la biología nutricional ⁵⁴.

La nutrigenética representa una modalidad científica que centra su preocupación en estudiar los mecanismos por los cuales los nutrientes actúan como señales químicas para incidir en la expresión de los genes, y de esta forma modificar la síntesis de proteínas y el funcionamiento de las diversas rutas metabólicas ⁵⁴; generando la posibilidad de individualizar la alimentación de acuerdo al componente genético de cada persona.

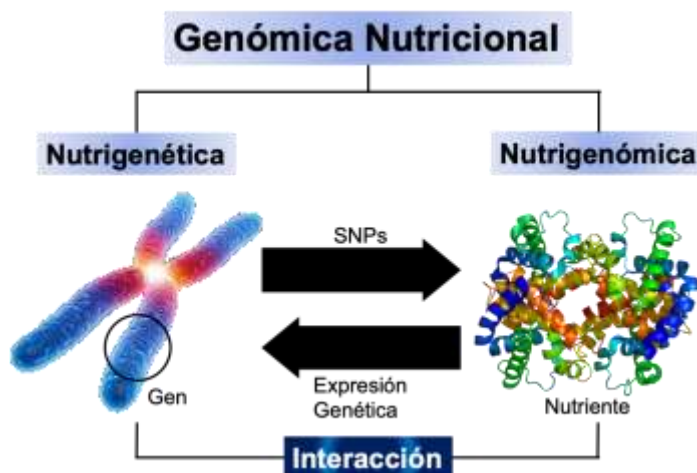


Figura 4. Genómica nutricional: Interacción genes-nutrientes (Martín et. Al. 2005)

Un ejemplo claro del papel de la nutrigenética se encuentra en los ácidos grasos que interaccionan con nuestro material genético para provocar efectos metabólicos cardio-saludables como puede ser el incremento de los niveles de C-HDL, o el descenso de los niveles de glucosa, C-LDL y TG al producirse la interacción de determinados SNPs con una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados ⁵⁵.

En el caso de los micronutrientes, se conoce que también mantienen un equilibrio a través de los genes. La insuficiencia o abundancia de micronutrientes pueden alterar la estabilidad del genoma, lo cual está influenciado por el genotipo. Las enfermedades crónicas relacionadas con el metabolismo de los micronutrientes están influenciadas por diversos SNPs. Los nutrientes tienen el potencial de interactuar con los SNP para aumentar o reducir las posibilidades de contraer enfermedades. Un ejemplo clásico es el polimorfismo C677T y A1298C en el gen MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) que da como resultado una actividad reducida de la enzima, lo que conduce a una conversión menos eficiente de la homocisteína en metionina. La hiperacumulación de homocisteína, a su vez, se asocia con defectos del tubo neural, trastornos vasculares y ciertas formas de tumores malignos. Hay pruebas sustanciales de que la suplementación de folato puede contrarrestar el efecto negativo de estos polimorfismos con una disminución en los niveles de homocisteína en plasma ⁵⁶.

En el caso de las vitaminas, por ejemplo, se conoce que hay una asociación significativa de diversos SNPs con la variabilidad de la absorción o biodisponibilidad de vitamina E. Dentro de los genes estudiados se encuentran el transportador intracelular de colesterol del subgrupo G de la subfamilia de unión a ATP-1 (ABCG1) y el transportador apical de ácido biliar sódico (SLC10A2), así como la lipasa pancreática. Los tres genes están directamente involucrados en la absorción intestinal y el metabolismo de la vitamina E y están asociados a su vez con la variabilidad interindividual ⁵⁷.

En el transcurso del tiempo el genoma humano no ha cambiado significativamente; sin embargo, la aparición del SM aumentó, mostrando los efectos drásticos de los factores ambientales en el genoma. Hasta ahora, solo se ha informado de unos pocos loci/genes genéticos asociados con el SM. Estudios de GWAS han identificado más de 50 loci asociados con diabetes y obesidad ⁵⁸. Los genes relacionados con el metabolismo de los lípidos, la apolipoproteína B, la apolipoproteína E, las proteínas de unión a los ácidos

grasos, el factor de transcripción 7-like 2 (TCFL7-2) y la perilipina están asociados con el metabolismo de los lípidos postprandiales, una característica del SM. Además, las variantes genéticas relacionadas con la inflamación, incluidas la interleucina (IL) -1, IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la linfotóxina, mostraron ser un factor de riesgo en el desarrollo de obesidad central, diabetes y SM ⁵⁹⁻⁶¹.

Otras variantes genéticas en genes que incluyen *FTO* (proteína asociada a la masa grasa y la obesidad) muestran un mayor riesgo de SM ⁶². Algunos estudios de intervención han probado el papel de los alimentos sobre factores asociados al SM. En el estudio FUNGENUT, Kallio y cols., evaluaron si 2 modificaciones en el tipo de carbohidratos de un alimento: una dieta de pasta de centeno caracterizada por una baja respuesta de insulina postprandial y una dieta de avena, trigo y papa caracterizada por una alta respuesta de insulina postprandial, afectaban la expresión génica en tejido subcutáneo y adiposo en individuos con SM. Alrededor de 71 genes de expresión disminuyeron en los individuos alimentados con pasta de centeno que estaban relacionados con la señalización de insulina y la muerte celular programada, mientras que la dieta de tres meses de avena, trigo y papa aumentó la expresión de 62 genes asociados con el estrés, la vía de la interleucina (IL) y la inmunidad mediada por citosinas-quimiocinas ⁶³.

Por su parte, Phillips y cols., demostraron que el polimorfismo rs4766587 del gen de la coenzima A carboxilasa β (*ACC2*) (factor clave en la síntesis y oxidación de los ácidos grasos) se asoció con una respuesta a la insulina alterada y con la presencia de SM en individuos franceses. Adicionalmente, el riesgo de desarrollar SM fue modulado por la ingesta de grasas en la dieta conferido por el alelo de riesgo (A), exacerbando entre los portadores un consumo alto de ácidos grasos poliinsaturados. Sus resultados sugieren que el polimorfismo rs4766587 del gen *ACC2* influye en el riesgo de desarrollar SM, y que la modulación del consumo de grasa de la dieta demuestra las interacciones entre genes y nutrientes ⁶⁰. En este sentido, la nutrigenética fomenta una comprensión más notable del impacto de la nutrición en las vías metabólicas y cómo estos procesos no funcionan de la manera más adecuada en los trastornos relacionados con la nutrición.

Capítulo V

***FTO* un gen asociado a la ingesta calórica**

Durante la última década, numerosos estudios de asociación del genoma han logrado identificar 300 variantes genéticas que predisponen a la obesidad; entre ellas, el SNP rs9939609 del gen *FTO* ha sido uno de los más estudiados ¹³.

El gen asociado a la masa grasa y la obesidad (*FTO*) se localiza en el cromosoma 16 (16q12.2a) y se ha determinado que codifica la producción de una proteína nuclear con actividad de demetilasa de ácidos nucleicos. El gen *FTO* ha mostrado tener el mayor efecto sobre el IMC, aunque el aumento es modesto. Se ha descrito el vínculo del alelo (A) del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* con un alto IMC en muchos estudios previos en todo el mundo y en el Medio Oriente, incluidos los saudíes, kuwaitíes, emiratíes y palestinos diabéticos; al igual que se ha identificado como un riesgo genético de SM en los egipcios ⁶⁴. Además, este polimorfismo ha sido uno de los más estudiados debido a que presenta la mayor asociación con marcadores de obesidad, mostrando un aumento de 3 kg de peso corporal adicionales por cada copia del alelo de riesgo en portadores ⁶². En México, Villalobos-Comparan y cols., mostraron que la variante de riesgo del rs9939609 de *FTO* se asoció significativamente con un IMC más alto ($P = 0.043$) y se asoció marginalmente con una mayor circunferencia de cintura ($P = 0.067$) en niños y adultos del centro de México ⁶⁵; así mismo se concluyó que existe una asociación con la obesidad (particularmente clase III) en la población mexicano-mestiza ⁶⁶.

Las funciones del gen *FTO* parecen relacionarse con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad ante la restricción de comida, al igual que se ha demostrado su expresión en los núcleos cerebrales que ejercen el control de la alimentación, modificándose ante situaciones de ayuno (Figura 5). Algunos estudios en ratones han mostrado que el gen *FTO* se encuentra abundantemente expresado en el núcleo arcuato del hipotálamo, una región reconocida por su rol en la regulación del apetito, y que la reducción de su expresión en el hipotálamo incrementa en 16% el consumo de alimentos ⁶⁷.

En los individuos portadores del alelo A del rs9939609 de *FTO*, se ha descrito una mayor resistencia a la insulina, así como la preferencia por ingestas hipercalóricas ⁶⁸.

Entre las evidencias que destacan la interacción del alelo de riesgo del rs9939609 del gen de *FTO* con la ingesta de alimentos se encuentran las de Saber Ayad y cols., quienes mostraron que en los Emiratos Árabes en un estudio realizado a 169 personas con un IMC de 16-40 kg/m², los sujetos con el genotipo AA del rs9939609 tenían una mayor ingesta de carbohidratos (P=0.038) ⁶⁴; otro estudio realizado en Chile a 409 personas de entre 35 y 44 años mostró una asociación positiva entre el rs9939609 del gen *FTO* con un mayor consumo energético, de manera que los individuos que portaban el alelo de riesgo consumieron entre 136 a 173 kcal/día más que aquellos que no lo portaban, demostrando además, que los portadores del alelo A presentaron una mayor predisposición a desarrollar obesidad ya que el efecto aditivo de este consumo en un mes o en un año puede tener una repercusión directa en los niveles de adiposidad ⁷. Otro estudio en Jakarta, Indonesia, reveló que los participantes de 19 a 59 años con genotipos A/A y A/T tenían 3.72 veces mayor riesgo de padecer obesidad (p=0.009) y una ingesta de grasas en la dieta 5.98 veces mayor (P=0.02) que aquellos con genotipo TT ⁶⁹. Cecil y cols., en un estudio realizado en 2726 niños escoceses de 4 a 10 años mostraron que el alelo A se asoció con un incremento del consumo energético (P=0.006) independientemente de su peso corporal ⁷⁰.

Además, también se ha sugerido que el portar el alelo A del rs9939609 puede afectar el equilibrio energético al influir en el comportamiento alimentario, ya que los niños y adolescentes con los genotipos AT y AA comen con más frecuencia y seleccionan alimentos con mayor contenido de grasa en una comida tipo buffet. Tanto la alimentación como la selección más frecuente de alimentos ricos en energía pueden ser mecanismos a través de los cuales las variantes de *FTO* pueden conducir a un exceso de peso corporal ⁷¹.

Por lo anterior se ha sugerido una asociación positiva entre el genotipo de riesgo del rs9939609 del gen *FTO* y un alto consumo energético ^{69,72-74}, un bajo poder de saciedad, una mayor ingesta proteica ⁷⁴ y una mayor preferencia por el consumo de grasas ⁶⁹.

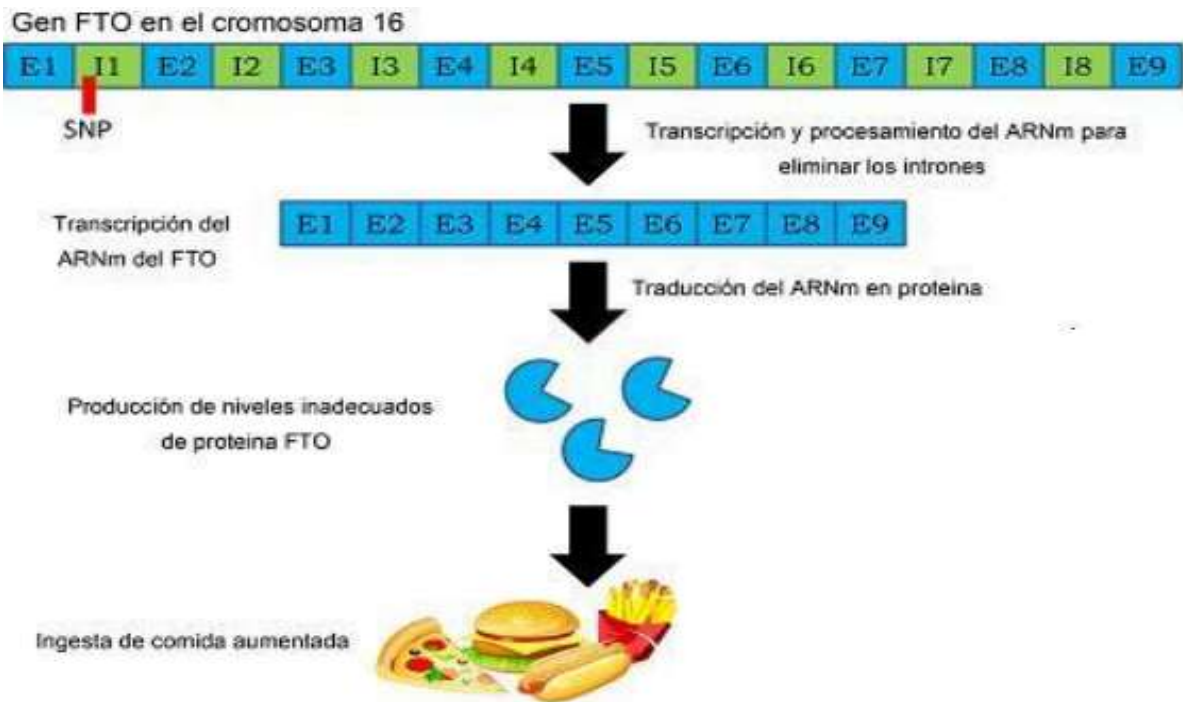


Figura 5. Probable implicación del gen *FTO* en el consumo calórico (Reitz C, et al.2012)

MUNICIPIO DE CHIMALHUACÁN

Chimalhuacán es uno de los 125 municipios del Estado de México, forma parte de la zona Metropolitana de la Ciudad de México, está ubicado en la zona oriente del Valle de México, colindando al norte con el municipio de Texcoco, al sur con los municipios de La Paz y Nezahualcóyotl; tiene una población de 614,453 habitantes según datos del INEGI, la población es producto de una mezcla de grupos étnicos originarios de varias partes de la república ⁷⁵.

De los habitantes de este municipio, 43.1% son menores de edad y 56.9% adultos; una gran parte de la población proviene de familias indígenas, el 2.7% de los adultos habla alguna lengua indígena; en su mayoría los adultos en edad de trabajar tienen un nivel de escolaridad básica. El tamaño promedio de los hogares es de 4.2 personas, de los cuales la mitad son niños en edad escolar, así como ambos padres como sostén económico; hay un total de 614 escuelas de educación básica y media superior, con una alta tasa de deserción debido a causas principalmente económicas ⁷⁶.

Las características de la población que reside en este municipio se ven reflejadas en el nivel socioeconómico de su entorno, y con ello la calidad en su alimentación teniendo esta un impacto desde edades muy tempranas ya que en estudios previos de nuestro grupo se ha demostrado una frecuencia elevada de SM.

Las crisis económicas generan incrementos de precios que no son compensados con el ingreso directo o mediante programas de asistencia social; por tanto, la población, regularmente en situación de pobreza elige alimentos más baratos que generan desequilibrios en su dieta y que provocan afectaciones en su salud por la baja calidad ⁷⁷.



Figura 6. Mapa del municipio de Chimalhuacán estado de México (Región III) y niños comprando alimentos altamente calóricos.

JUSTIFICACIÓN

La seguridad alimentaria y nutricional en México presenta un panorama de grandes contrastes. Los productos industrializados en su mayoría han logrado una aceptación casi inmediata entre los consumidores, lo que modificó rápidamente el patrón oferta-demanda de alimentos tradicionales.

El patrón de oferta-demanda de alimentos en México está orientado hacia una dieta que incluye productos semielaborados e industrializados dada la pronta necesidad de optimizar tiempo y distancia al reducir los tiempos de preparación y las actividades pre y post consumo.

Si bien todos los sectores de la población, con ingresos altos y bajos, enfrentan una oferta alimentaria basada en productos industrializados, los primeros pueden incorporar a su dieta una mayor cantidad y mejor calidad de estos, mientras que los segundos muchas veces no sólo sacrifican la cantidad sino también la calidad de los alimentos consumidos. De cualquier forma, este patrón permea a toda la estructura social, más allá de su relevancia en el gasto, al incorporar productos industrializados, bebidas embotelladas y una dieta calórica alta, se contribuye al deterioro generalizado en la calidad de la alimentación.

En México, un alto porcentaje de la población no tiene acceso a una canasta básica y por ende, posee algún grado de inseguridad nutricional reflejada en un mal estado de nutrición: obesidad, sobrepeso y desnutrición en los niños escolares y en la población en general.

La ingesta dietética inadecuada y la aparición de enfermedades no transmisibles son interdependientes. La falta de calidad nutritiva en los alimentos de la población mexicana con vulnerabilidad económica ha incrementado la prevalencia del SM y sus factores de riesgo, como un IMC elevado que se asocia con portar la variante rs9939609 de *FTO*; lo anterior podría incrementar en la vida adulta enfermedades crónicas como DT2 y ECV.

La realización de este tipo de estudio en niños, contribuye a señalar la importancia de una detección temprana de los factores de riesgo y/o SM; también evidencia las deficiencias nutricionales puntuales. Además, se sientan los precedentes para el diseño y desarrollo de alimentos funcionales para población infantil en condiciones de vulnerabilidad, considerando la genética de la población a la cual van dirigidos, buscando con ello prevenir la aparición de SM y evitando o retrasando la aparición de DT2 y ECV en individuos de poblaciones marginales como los habitantes del Municipio de Chimalhuacán.

OBJETIVOS

General

Identificar la asociación del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* con factores de riesgo del SM y la ingesta dietética en niños escolares del municipio de Chimalhuacán, Estado de México.

Específicos

1. Determinar la frecuencia de SM en la población de estudio
2. Determinar la frecuencia del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*
2. Analizar la dieta de la población de estudio
3. Determinar si la ingesta dietética se asocia con factores de riesgo de SM
4. Evaluar si existe una asociación de la ingesta dietética con portar el alelo de riesgo del rs9939609 del gen *FTO*

METODOLOGÍA

Participantes

Se seleccionaron 180 niños de dos escuelas primarias del municipio de Chimalhuacán, el cual se ubica en la zona oriente del Estado de México y es parte de la zona metropolitana del Valle de México. Limita al norte con el municipio de Texcoco, al este con Chicoloapan, al sur con municipio de La Paz y al oeste con ciudad Nezahualcóyotl.

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal descriptivo. Las actividades que se realizaron se describen a continuación:

A la población en estudio se le realizaron estudios bioquímicos, hematológicos, antropométricos y dos cuestionarios: a) un recordatorio de alimentos de 24 h en donde se les preguntó qué era lo que habían consumido un día anterior y b) el registro de los antecedentes familiares. Cada niño y sus padres o tutores firmaron los permisos de asentimiento y consentimiento informado respectivamente. Este trabajo contó con la autorización del comité de ética del Hospital Juárez de México HJM 2315/14-C.

Posteriormente se realizó una clasificación del SM de acuerdo con los criterios De Ferranti ¹⁹ y se analizó la dieta con ayuda del programa NutriKcal® VO.

La genotipificación del rs99396009 del gen *FTO* se realizó por PCR-TR con sondas Taq Man para identificar a los portadores con el alelo de riesgo para el polimorfismo rs9939609. Se hicieron análisis estadísticos para asociar el polimorfismo con los factores de riesgo del SM, IMC para la edad y la dieta de los niños.

Antropometría

Las medidas antropométricas fueron tomadas usando técnicas estandarizadas y equipo calibrado. Los niños fueron pesados mediante una báscula Tanita® y su estatura se tomó mediante un estadiómetro portátil marca Seca.

Para conocer la distribución de la grasa abdominal se midió la circunferencia de cintura con una cinta métrica de fibra de vidrio, clasificándolo por percentiles (mayor o igual al percentil 75 y abajo del percentil 75).

El IMC fue clasificado de acuerdo con los percentiles establecidos con las gráficas de IMC para la edad de la OMS: menor al percentil 4, desnutrición; del percentil 4 al 14.9, bajo peso; del percentil 15 al 84.9, normal; del percentil 85 al 94.9 con sobrepeso y del percentil 95 al 96.9, obesidad.

Presión arterial.

La presión arterial se midió por duplicado después de un periodo de reposo de 10 min, el valor fue ajustado a percentiles, un percentil de presión sistólica mayor a 90 fue considerado como de riesgo con base en los criterios de De Ferranti ¹⁹.

Análisis bioquímico.

El análisis bioquímico fue realizado en el Hospital Juárez de México, se analizaron los sueros para los siguientes analitos: glucosa, colesterol, triglicéridos, C-HDL. La determinación se llevó a cabo con estuches comerciales.

Recordatorio de 24 h

En este cuestionario se incluyó la información del consumo nutrimental diario de cada niño, dividiéndose en 4 preguntas básicas: 1) Después de que se levantó, ¿Qué fue lo primero que comió o bebió?, 2) ¿Qué fue lo que comió o bebió a la hora de la comida?, 3) ¿Qué fue lo que comió o bebió a la hora de la cena y antes de acostarse?, 4) ¿Comió o bebió algún alimento entre comidas? ¿Comió algo en la escuela/recreo?

El recordatorio de 24 horas se examinó mediante el programa llamado NutriKcal VO[®], el cual muestra un análisis detallado de la dieta habitual del niño, dividiéndose en grupos de alimentos con su respectivo consumo por equivalentes y clasificándolo en insuficiente, adecuado o excedido de acuerdo a una guía alimentaria que el programa creó conforme al gasto energético y actividad física establecida por la FAO/OMS para su peso y edad a

fin de cubrir sus necesidades nutricionales diarias con un porcentaje de adecuación del 95%.

Análisis molecular

Extracción de ADN

Se utilizó el método de *salting-out* de Miller ⁷⁸ para la extracción del ADN a partir de sangre. La descripción del método se encuentra en el **apéndice 3**.

Cuantificación de ADN y determinación del grado de pureza

La cantidad de ADN obtenida posterior a la extracción fue cuantificada en un equipo de Nanodrop 1000 Spectrophotometer de ThermoScientific a 260 nm. La contaminación con proteínas se determinó a 280 nm y se consideró una muestra libre de contaminantes cuando la relación 260/280 estaba entre 1.8 y 2.0. (Figura 7)

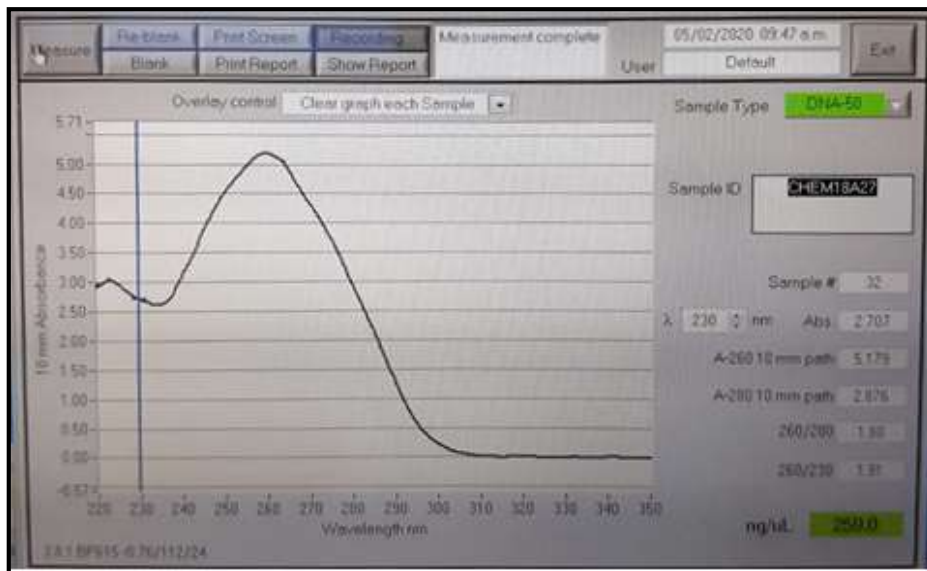


Figura 7. Concentración de ADN de una muestra (#CHEM18A27)

Determinación de la integridad del ADN

El grado de integridad del ADN contenido en las muestras se determinó realizando geles de agarosa para electroforesis, con bromuro de etidio (en las primeras 26 muestras) y gelgreen (de la muestra 27 a la 149) como revelador. Se consideró que el material genético estaba íntegro y libre de impurezas si en el patrón de desplazamiento de la muestra se observa solo una banda perteneciente al ADN genómico.

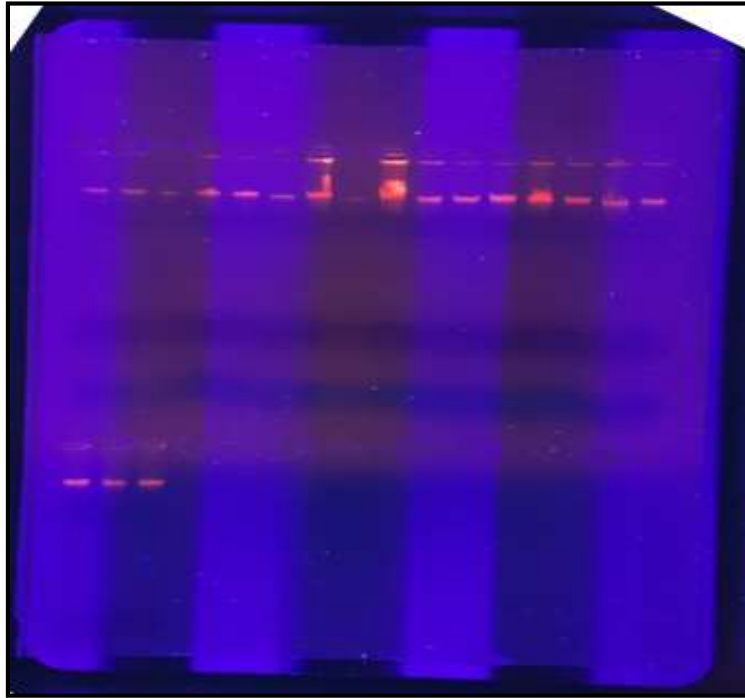


Figura 8. Determinación de la integridad de las muestras EEZ-1- EEZ19 tinción con bromuro de etidio, corrimiento 1 hora a 180 volts

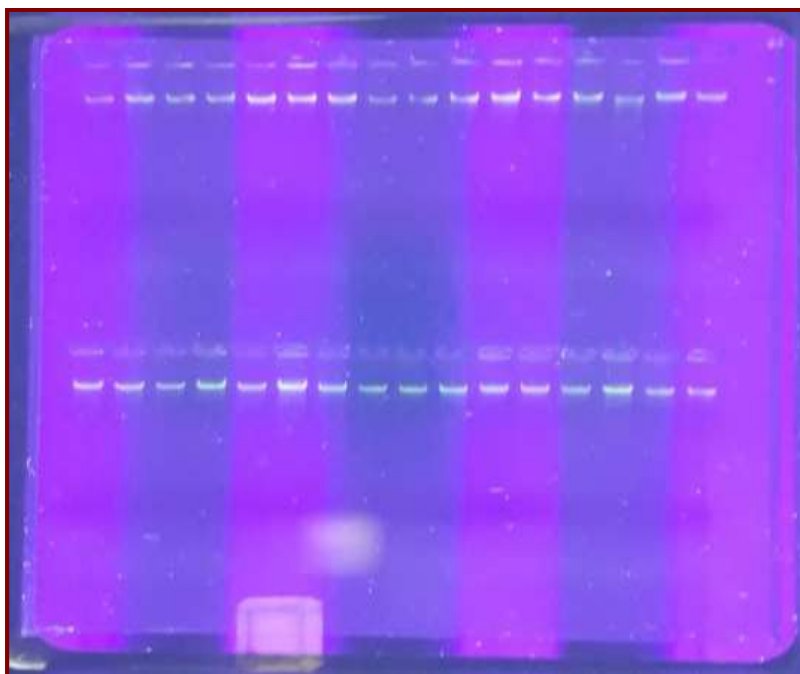


Figura 9. Determinación de la integridad de las muestras EEZ-30- EEZ-61 con gelgreen como revelador. Corrimiento por 1 hora a 180 volts

Genotipificación

La genotipificación para el gen *FTO* rs9939609 (A>T) se realizó usando un sistema de PCR en tiempo real (Applied Biosystems) mediante sondas TaqMan®. El contenido de la secuencia se muestra a continuación: GGTTCCCTTGCGACTGCTGTGAATTT [A/T] GTGATGCACTTGGATAGTCT.

El alelo 1 o A (mutado) se marcó con VIC y el alelo 2 o T (silvestre) con FAM. Se genotipificó al 82.7% de la población (149 niños).

Análisis estadístico

Con base en la prueba de normalidad de los datos (Kolmogorov-Smirnov para una muestra), se describen los resultados en términos de promedio \pm desviación estándar, mediana y los rangos intercuartílicos (Q1, Q3), además de las frecuencias según sea el caso. Para determinar si las frecuencias de los factores de riesgo eran estadísticamente diferentes entre los grupos de niños con y sin SM, se realizó una prueba exacta de Fisher usando SPSS y considerándose una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa.

La comparación entre grupos, se realizó con una U de Mann Whitney o una t de Student dependiendo de la normalidad de los datos. Para hacer la búsqueda de la asociación se realizó una prueba de regresión logística informando el OR, el intervalo de confianza al 95% y la significancia estadística ($P < 0.05$) utilizando el programa SPSS.

El equilibrio de Hardy-Weinberg para cada polimorfismo fue determinado por medio de la prueba de Chi cuadrada ($P > 0.05$).

RESULTADOS

Descripción de la población en general.

En este estudio participaron 180 niños de dos escuelas primarias del Municipio de Chimalhuacán, Estado de México, inscritos en 5º y 6º año. El 54% de la población perteneció al género femenino (98 niñas), mientras que el 46% pertenecía al género masculino (82 niños), con edades distribuidas de la siguiente forma: 117 (10 años), 50 (11 años), 12 (12 años) y un niño con 13 años. La tabla 1 muestra las características generales de toda la población: la edad, el sexo y la frecuencia del SM con base en los criterios De Ferranti ¹⁹.

Tabla 1. Características de los participantes

N=180	
Edad (años)	10 (10-11)
Género	Masculino 46% Femenino 54%
Síndrome Metabólico (SM)	40 (22.2%)

Síndrome metabólico.

La tabla 2 muestra la frecuencia del SM y sus componentes de acuerdo con la definición de De Ferranti ¹⁹.

Se observa que el 100% de los niños con SM presentan obesidad abdominal ($pC \geq 75$) y la glucosa (≥ 110 mg/dL) es el componente que se presenta con menor frecuencia. Con excepción de la glucosa, todos los demás factores de riesgo muestran diferencias estadísticamente significativas en los niños con SM vs niños sin SM.

Tabla 2. Frecuencia de factores de riesgo entre niños sin SM y con SM.

Factores del SM	Sin SM n=140	Con SM n=40	*P
Obesidad abdominal $pCintura \geq 75$	20%	100%	<0.05
$pPAS > 90$	11.4%	40%	0.001
Glucosa ≥ 110 mg/dL	0%	2.5%	0.062

Triglicéridos \geq 100 mg/dL	23.6%	92.5%	<0.05
C-HDL < 50 mg/dL	41.4%	92.5%	<0.05

*La diferencia de frecuencias se analizó con una prueba de χ^2 . *Se considera una significancia estadística cuando $p < 0.05$. **pCintura: percentil de cintura, pPAS: percentil de presión sistólica, C-HDL: colesterol de alta densidad.

Tabla 3. Combinaciones más frecuentes de los factores de riesgo del SM.

Componentes del SM	N	Porcentaje
C-HDL + TG + pCintura	23	12.8%
C-HDL + TG + pPAS+ pCintura	10	5.6%
C-HDL+ pPAS + pCintura	3	1.7%
TG + pPAS + pCintura	3	1.7%
C-HDL+ TG+ GLU + pCintura	1	0.6%

*C-HDL: colesterol de alta densidad, TG: triglicéridos, pCintura: percentil de cintura, pPAS: percentil de presión sistólica, GLU: glucosa.

La tabla 3 muestra las combinaciones de factores de riesgo que presentaron los niños con SM, la triada más frecuente fue la de C-HDL<50 mg/dl, triglicéridos \geq 100 mg/dl, y la obesidad abdominal. Es importante resaltar que el 6.2% de estos niños presentaron cuatro de los componentes del SM.

De la población sin SM (N=140) sólo 25.6% no tuvo ningún factor de riesgo.

Análisis dietético de la población general.

Se analizaron los recordatorios de alimentos de 24 horas de los niños con el programa NutriKcal® VO y se obtuvieron las frecuencias de consumo dietético de los macronutrientes: proteínas, carbohidratos, lípidos (totales, grasas saturadas, grasas poliinsaturadas, grasas mono insaturadas), así como el consumo de colesterol, sodio y fibra. La tabla 4 describe el consumo dietético de la población en general, destacando que la mediana del consumo energético diario y el consumo de fibra, se encuentran por debajo de lo recomendado (2050 kcal/día y 22 g/día, respectivamente) por la OMS para niños de esta edad.

Tabla 4. Descripción del consumo dietético de la población general

Energía y nutrientes	Mediana (Q1, Q3) ó Media ± SD
Energía consumo diario (kcal/día)	1396 (1002, 18 20)
Proteína (%)	14 (11.3, 17.5)
Proteína kcal/día	197 (142 ,280)
Proteína (g)	49 (35,69)
Lípidos (%)	32 ±10.3
Lípidos kcal/día	436 (280,609)
Lípidos (g)	49 (31,68)
Carbohidratos (%)	52 (47,60)
Carbohidratos kcal/día	744 (543,958)
Carbohidratos (g)	186 (136,239)
Colesterol (mg)	160 (88,238)
Sodio (mg)	1940 ±1032
Fibra (g)	11 (6.2,16)
AG saturados (%)	9 (6,12)
AG mono insaturados (%)	10 (7,13)
AG poliinsaturados (%)	4 (3,5)

* % de energía total consumida; kcal/día: kilocalorías por día, AG: ácidos grasos.

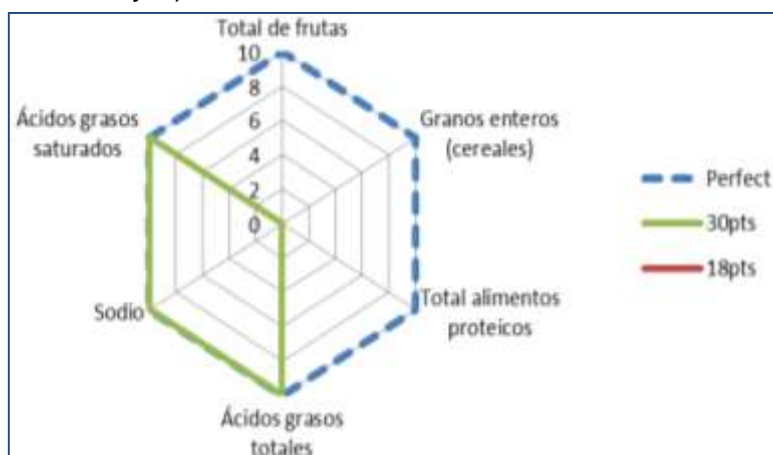
La tabla 5 muestra en porcentaje la población en general que no cumplió con los requerimientos de ingesta calórica total, proteínas, lípidos, carbohidratos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, colesterol, sodio y fibra (en % y en g). Es importante hacer notar que ninguno de los niños estudiados consumió las calorías adecuadas para su edad. Aunado a lo anterior, el 71.7 % de la población tiene un consumo excesivo de lípidos totales, 68% un exceso de AG saturados y 83.3% que tiene un déficit en el consumo de fibra.

Tabla 5. Frecuencia de la población que no cumple con los valores recomendados para una buena calidad de la dieta

Energía y nutrientes	N=180 Porcentaje
Ingesta energética	
Ingesta < 2050 kcal/día	85.6%
Proteínas	
Mayor a 20%	13.9%
Lípidos Totales	
Mayor a 25%	71.7%
Carbohidratos	
Mayor a 60%	24.4%
AG Saturados	
Mayor > 7%	68%
AG mono insaturados	
Excedido > 10%	44.4%
AG poliinsaturados	
Excedido > 8%	4.7%
Colesterol	
Excedido > 300 mg	25.6%
Sodio	
Excedido > 2500 mg	26.1%
Fibra	
Menor a 20 g	83.3%

* AG: ácidos grasos.

Con estos datos, se elaboró una gráfica HEI por sus siglas en inglés (Healthy Eating Index) para evaluar la calidad de la dieta de todos los participantes y compararla con las pautas dietéticas recomendadas de acuerdo con Krebs-Smith S *et al.*⁷⁹ (gráfica 1 y tablas 6 y 7).



	Perfecto	18pts	30pts
Total de frutas	10	0	0
Granos enteros (cereales)	10	0.0	0
Total alimentos proteicos	10	0	0
Lípidos totales	10	0.0	10
Sodio	10	0.0	10
Ácidos grasos saturados	10	0.0	10

Gráfico 1. Gráfico de radar representa una puntuación con patrones de calidad basados en la puntuación del componente Índice de alimentación saludable 2015. (Krebs-Smith E et al 2018).

Tabla 6. Sistema de puntuación HEI-2015

Indicador de Alimentación Saludable			
Hidratos de carbono	6-11 raciones	0-10	
Vegetales	3-5 raciones	0-10	
Frutas	2-4 raciones	0-10	
Leche	2-3 raciones	0-10	
Carne	2-3 raciones	0-10	
Grasa total	< 30 energía %	0-10	
Ácidos grasos saturados	< 10 energía %	0-10	
Colesterol	< 300 mg	0-10	
Sodio	< 2.400 mg	0-10	
Variedad	16 alimentos diferentes/3d	0-10	

Los criterios para la puntuación dependen de la ingesta energética. 0 raciones, puntuación = 0.

Tabla 7. Criterios para definir la puntuación de cada variable del Índice de Alimentación Saludable

Componente	Proporción (%)	Consumo (unidades/día)	
	Adecuación		
Total de frutas	4	0.03	equivalente por 1000 kcal
Granos enteros (cereales)	37	0.55	Onzas equivalente por 1000 kcal
Total alimentos proteicos	15	0.37	Onzas equivalente por 1000 kcal
Lípidos totales	76	1.89	PUFAs + MUFAs/SFAs >2.5
Moderación:			
Sodio	123	1.35	gramos por 1000 kcal
Ácidos grasos saturados	85	6.80	% energía

*kcal: kilocalorías, PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados, MUFAS: ácidos grasos monoinsaturados, SFAS: ácidos grasos saturados, %: porcentaje.

De lo recomendado como estándar por HEI-2015, sólo el 4% cumplió con el consumo de frutas y 37% de cereales, datos alarmantes que evidencian la elevada deficiencia de consumo de fibra de estos niños (media 12.3 g)

Además, se observó una tendencia hacia el exceso de algunos nutrimentos considerados de consumo moderado como es el caso de sodio, (exceso en el consumo por día de un 23%).

Síndrome metabólico y análisis de la dieta

De los recordatorios de alimentos de 24 horas de los niños analizados con el programa NutriKcal® VO se obtuvieron las frecuencias de consumo dietético para los dos grupos (sin SM y con SM); la tabla 8 muestra el porcentaje de niños que no cumplió con los estándares requeridos en su dieta; podemos observar que tanto la población sin SM como la que tiene SM no cumple con una ingesta calórica adecuada (>85%). Además, el consumo de lípidos en ambos grupos excede a lo recomendado (>25%) en más del 70% de la población de cada grupo estudiado (con y sin SM).

Se observa que hay un exceso en el consumo de grasas saturadas (>7%) en más del 60% de los niños de ambos grupos, lo que constituye un factor de riesgo cardiovascular. En el consumo de sodio, más del 20% de la población de ambos grupos (sin SM y con SM) consumen arriba de los 2500 mg permitidos. Es de hacer notar que el consumo de fibra es menor a 20 gramos en más del 80% de los niños estudiados.

Tabla 8. Frecuencia de inadecuación en el consumo dietético de la población estratificada, sin SM y con SM

	Sin SM	Con SM
Energía y nutrientes.	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)
Ingesta energética		
Ingesta <2050 kcal/día	85.7	85
Proteínas		
Menor a 10%	10.7	10
Lípidos totales		
Mayor a 25%	71.4	72.5
Carbohidratos		
Mayor a 60%	22.9	30
AG Saturados		
Mayor >7%	67.9	68.4
Colesterol		
Excedido > 300 mg	15	17.5

Sodio		
Excedido > 2500 mg	27.1	22.5
Fibra		
Menor a 20 g	82.9	85

** AG: ácidos grasos

En la tabla 9 se muestran los resultados que se obtuvieron al comparar el consumo dietético de los niños que tenían SM con el grupo sin SM. Se realizó una comparación entre ambos grupos analizando previamente la normalidad de los datos. Se observa que los niños con SM tienen un consumo menor de proteínas expresado en kcal/día y en gramo/día en comparación con los niños que no tienen SM.

Tabla 9. Comparación del consumo dietético de niños sin y con SM.

	Sin SM	Con SM	
Energía y nutrientes	Media ± SD o Mediana (Q1,Q3)	Media ± SD o Mediana (Q1,Q3)	*P
Energía consumo diario (kcal/día)	1431 (1091,1865)	1123 (898,1800)	0.058
Proteína (%)	14 (11,18)	14 (11,16)	0.514
Proteína kcal/día	202 (152,282)	160 (108,269)	0.041
Proteína (g)	50 (38,70)	40 (27,68)	0.042
Lípidos (%)	32 ± 10	33 ± 12	0.402
Lípidos kcal/día	443 (297,622)	405 (243,542)	0.246
Lípidos (g)	49 (33,69)	45 (27,60)	0.239
Carbohidratos (%)	52 (48,59)	52 (44,61)	0.819
Carbohidratos kcal/día	773 (556,936)	613 (444,1047)	0.179
Carbohidratos (g)	193 (139,233)	153 (112,262)	0.175
Colesterol (mg)	168 (95,247)	132 (59,223)	0.221
Sodio (mg)	1891 (1082,2556)	1831 (1231,2433)	0.858
Fibra (g)	10 (6,16)	11 (6,16)	0.859
AG saturados %	9 (6,12)	10 (5,12)	0.551
AG mono insaturados %	9 (7,13)	10 (7,15)	0.152
AG poliinsaturados %	4 (3,5)	4 (3,5)	0.427

*Se realizó la prueba de Mann Whitney para el análisis de los datos no normales y una t de Student para los datos con normalidad. Los datos se expresan como media y desviación estándar y mediana con rangos intercuartílicos (Q1, Q3) **Se considera una significancia estadística cuando $p < 0.05$. ***kcal/día: kilocalorías por día, AG: ácidos grasos.

Polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y su relación con el SM y la ingesta dietética

El SM está influenciado principalmente por factores ambientales y genéticos. En esta sección se presenta la frecuencia del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y su asociación con los factores de riesgo para SM; al igual que se examina el comportamiento del patrón alimenticio en los portadores del polimorfismo. Para esta parte del trabajo, se estudió una submuestra de 149 niños, debido a que el resto de las muestras no cumplió con los estándares de calidad requeridos. En la tabla 10 se muestra el número de niños con y sin SM, así como también los resultados de la genotipificación.

Tabla 10. Características de los participantes

Características de los participantes N=149	
Edad (años)	10 (10-11)
Género	Masculino 48.3% Femenino 51.7%
Síndrome Metabólico (SM)	24.8%
FTO rs9939609	
A/A	3%
A/T	28%
T/T	69%

Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante una prueba de Chi cuadrada ($\chi^2 = 0.0132$, $p > 0.05$). Los resultados muestran que el polimorfismo rs9939609 se encuentra en equilibrio.

La tabla 11 muestra la comparación de los factores de riesgo para SM entre los portadores homocigoto para el alelo de riesgo (A/A) y los niños heterocigotos (A/T) contra aquellos niños que portan el alelo silvestre (T/T). Se observa que hay una asociación del alelo de riesgo bajo el modelo de herencia dominante con el pPAS >90 OR= 2.504 (CI%

1.066-5.883; $p=0.0318$), sin embargo, cuando se corrobora esta asociación tomando como variables fijas al pIMC, la edad y el sexo esta asociación se pierde $OR=2.206$ (CI% 0.900-5.411; $p=0.084$), indicando que los factores mencionados tienen una influencia sobre el pPAS y no sólo el polimorfismo.

Tabla 11. Asociación entre los factores asociados al SM y la presencia del polimorfismo rs9939609 del gen de *FTO*.

SM y factores de riesgo	A/A + A/T n=46	TT n=103	OR	*P
Síndrome metabólico	28.3%	23.3%	1.297 (0.590- 2.851)	0.5174
Obesidad abdominal pCintura \geq 75	43.5%	40.8%	1.1429 (0.563- 2.320)	0.7115
pPAS >90	28.3%	13.6%	2.504 (1.066- 5.883)	0.0318
Glucosa \geq 110 mg/dL	2.2%	0	No calculable	No calculable
Triglicéridos \geq 100 mg/dL	43.5%	38.8%	1.1923 (0.589- 2.414)	0.6250
C-HDL <50 mg/dL	58.7%	53.4%	1.214 (0.6-2.456)	0.5887

*Se considera una diferencia significativa una $p<0.05$. IC 95%. **Abreviaturas: pCintura: percentil de cintura, pPAS: percentil de presión sistólica, C-HDL: colesterol de alta densidad.

La tabla 12 muestra las frecuencias del IMC clasificado como normal, sobrepeso y obesidad estratificado por genotipos.

Tabla 12. Clasificación por pIMC.

Genotipo	Normal Percentil 15-84.99	Sobrepeso Percentil 85-94.99	Obesidad Percentil >95
TT N=103	51.5%	27.2%	21.4%

A/A + A/T N=46	39.1%	23.9%	37%
---------------------------	-------	-------	-----

Para el análisis estadístico de asociación y riesgo para saber si el portar el alelo de riesgo (A) condiciona al sobrepeso y la obesidad, se hicieron dos grupos: normales y con sobrepeso/obesidad. Los resultados se muestran en la tabla 13. No se encontró asociación entre los portadores del alelo de riesgo con el IMC.

Tabla 13. Asociación pIMC vs polimorfismo rs9939609.

Genotipo	Normal	Sobrepeso- Obesidad	OR	*P
TT N=103	51.5%	48.5%	1.649 (0.813-3.344)	0.1640
A/A + A/T N=46	39.1%	60.8%		

*Se considera significativo una $p < 0.05$ IC 95%

Para conocer si el polimorfismo rs9939609 de *FTO* tiene alguna relación con alteraciones en el consumo de alimentos se hizo un análisis de la dieta comparando a los portadores del alelo de riesgo vs el genotipo silvestre. La tabla 14 muestra los resultados.

Tabla 14. Análisis de la dieta vs presencia del polimorfismo rs9939609.

	TT n=103	A/T + A/A n=46	
Energía y nutrientes	Media ± SD o Mediana (Q1,Q3)	Media ± SD o Mediana (Q1,Q3)	*P
Energía consumo diario (kcal/día)	1310 (970,1882)	1324 (956,1747)	0.443
Proteína (%)	14 (11,17)	14 (12,19)	0.123
Proteína kcal/día	187 (129,275)	196 (141,256)	0.791
Proteína (g)	47 (32,69)	49 (35,64)	0.789

Lípidos (%)	32 ±10	34 ±11	0.272
Lípidos kcal/día	417 (266,609)	445 (285,574)	0.749
Lípidos (g)	46(30,68)	50 (32,64)	0.766
Carbohidratos (%)	53(48,60)	50 (43,57)	0.140
Carbohidratos kcal/día	793 ±325	687 ± 255	0.053
Carbohidratos (g)	198 ±81	172 ± 64	0.053
Colesterol (mg)	159 (71,240)	159 (95,249)	0.523
Sodio (mg)	1686 (1103,2556)	1868 (999,2331)	0.430
Fibra (mg)	11(6,16)	9(6,13)	0.316
AG saturados	9 (5,12)	9 (7,13)	0.307
AG mono insaturados	10 (7,14)	10 (7,13)	0.738
AG poliinsaturados	4(2,5)	4 (2,5)	0.528

*Se realizó la prueba de Mann Whitney para los datos no normales y una t de Student para los datos con normalidad. Los datos se expresan como media y desviación estándar y mediana con rangos intercuartílicos (Q1, Q3) *Se considera una significancia estadística cuando $p < 0.05$ **kcal/día: kilocaloría por día, AG: ácidos grasos

DISCUSIÓN

El SM ha sido definido en adultos como la asociación de varios factores de riesgo precursores de ECV y de DT2 (presión arterial alta, obesidad abdominal, dislipidemias, intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina). De manera similar a lo descrito en adultos, el SM en niños es un factor de riesgo para el desarrollo de DT2, hipertensión, ECV y daño real ⁶⁴. No existe aún una definición pediátrica aceptada universalmente que evalúe el riesgo ni los resultados en edades tempranas, lo que dificulta el conocimiento exacto de su magnitud ⁸⁰. Trasladar el concepto utilizado en la población adulta de riesgo a niños y adolescentes resulta difícil, pues la presión arterial, la concentración de lípidos, la sensibilidad a la insulina y la distribución de las medidas antropométricas, pueden cambiar con la edad y el desarrollo puberal ⁸¹.

La identificación de factores de riesgo en edades tempranas podría representar un primer paso en la prevención de complicaciones futuras, ya que el desarrollo de SM en la población infantil repercute directamente en la calidad de vida del adulto.

Usando los criterios de De Ferranti ¹⁹, se encontró que el 22.2% de la población en estudio tenía SM; los factores más predominantes en esta población fueron las concentraciones de colesterol HDL < 50 mg/dL, triglicéridos \geq 100 mg/dL y la obesidad abdominal pCintura \geq 75. Es importante mencionar que el percentil de la presión arterial sistólica pPAS > 90 está presente en el 40% de los niños con SM, a pesar de la corta edad. La frecuencia de SM de este estudio coincide con lo reportado en un trabajo previo de nuestro grupo ¹⁷. Es alarmante la cifra de SM encontrada en esta población, ya que es de las más altas que se han reportado en población infantil; en China, por ejemplo, en niños de primaria encontraron que era 3.5%, en Turquía se ha reportado una prevalencia de 2.5-4.4% en niños de primaria y secundaria dependiendo del método de diagnóstico utilizado, y en Irán de 5.3% en niños de 6 a 11 años. Por otro lado, las frecuencias del SM más altas han sido reportadas en países como Italia en donde la prevalencia en niños y adolescentes de 6 a 14 años fue de 13% ⁸², lo cual contrasta mucho con nuestros hallazgos. Los resultados de SM de este trabajo deben de poner en alerta a los responsables de la salud de la población infantil por el riesgo que implica en la población de estudio y que los predispone a desarrollar DT2 y ECV.

Respecto a las frecuencias de los factores de riesgo encontradas en el grupo con SM éstas son significativamente diferentes de la población sin SM (Tabla 2), se hace mención de este aspecto porque casi todos los factores de riesgo se encontraron también en la población sin SM, con excepción de la concentración de glucosa ≥ 110 mg/dL, lo que nos sugiere que los niños de este grupo podrían, en caso de no tener medidas preventivas, incrementar la frecuencia de SM en un futuro.

Se ha demostrado que la dieta habitual es uno de los componentes fundamentales que tienen repercusión importante en la salud de las personas. La dieta inadecuada es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades como la ECV, el cáncer o la DT2 ⁸³. Debido a la alta frecuencia de SM encontrada en la población escolar de Chimalhuacán y en espera de que esta fuera explicada por la alimentación, se llevó a cabo análisis de la dieta a través de un recordatorio de alimentos de 24 horas. Los resultados de las tablas 4 y 5, muestran que la mediana de consumo energético de este grupo poblacional fue de 1396 kcal/día (1002, 1820 kcal/día), manifestando un déficit en la energía consumida que requiere esta población de acuerdo con su edad (2050 kcal/día) ⁸⁴, sin embargo, se observa que el consumo de grasas saturadas excede a lo recomendado por la FAO/OMS.

Explorando las causas del déficit en el consumo energético, también a través del recordatorio de 24 horas se obtuvo que el 23.9% de la población no desayuna, 9.4% no cena y el 5% no desayuna y no cena, lo que puede explicar el bajo consumo energético. Las causas fundamentales de la malnutrición son la pobreza y la falta de equidad, considerándose una enfermedad endémica de los pobres ⁸⁵. La crisis de los precios de los alimentos ha mostrado un aumento en los niveles de inseguridad alimentaria, provocando que desde temprana edad los niños consuman menos alimentos y que además su ingesta esté basada en el consumo de alimentos y productos industrializados con un alto contenido de grasas ⁸⁶.

Chimalhuacán es uno de los municipios con mayor pobreza en la zona metropolitana del Valle de México. En 2012, más del 60% de su población era pobre, la mitad ganaba dos salarios mínimos y trabajaba más de 48 horas a la semana; la mitad de los jóvenes entre 15-19 años no asistía a la escuela y alrededor del 30% no tenía refrigerador ⁸⁶. Lo anterior

puede ser la causa del déficit del consumo energético por deficiencias en la adquisición de alimentos.

El número de comidas que realizan los niños de este estudio es un factor que puede explicar su déficit energético; se conoce, por ejemplo, que en comunidades del área del río Balsas en el estado de Guerrero ⁸⁵ la mayoría de las familias sólo hacen dos comidas al día, el almuerzo que se suele tomar alrededor de las 10 de la mañana y la segunda que conjunta la comida y la cena a las seis o siete de la tarde; esto pareciera reafirmar una correlación entre el nivel de pobreza y la seguridad alimentaria, provocando malnutrición en la población, en específico en los sectores más vulnerables como son: niños, mujeres embarazadas y personas de la tercera edad; en la población estudiada en Chimalhuacán se observó un comportamiento similar, ya que como se mencionó anteriormente, el 76% de la población sólo realiza 2 comidas al día.

Por otra parte, además del acceso a los alimentos y la calidad de los mismos, en algunas investigaciones se han considerado las características de la madre y el tipo de relación que establece con sus hijos como una de las variables relevantes del contexto en el que el fenómeno de la mala nutrición tiene lugar. Así, se observa una asociación entre madre joven con baja o nula escolaridad, actividad extra doméstica mal remunerada que la mantiene fuera del hogar por muchas horas, con problemas de salud y nutrición en sus hijos ^{82,87-88} ; dada las condiciones sociales de Chimalhuacán es de esperar que esta situación se encuentre también presente en los hogares de los escolares estudiados.

Así, la pobreza impide el acceso a alimentos de buena calidad, limita el número de comidas, propicia la baja escolaridad y todo en conjunto repercute en la salud de los escolares del Municipio de Chimalhuacán.

Por otro lado, se observó que el 83.3% de los niños tienen un consumo deficiente de fibra, respecto de lo recomendado como estándar por el HEI-2015; sólo el 4% cumplió con el consumo de frutas y el 37% con el de cereales, lo que explica la deficiencia en el consumo de fibra.

La fibra es fundamental en la dieta del ser humano, especialmente en pacientes con SM; dado que la obesidad es un factor de riesgo importante, los alimentos ricos en fibra

(legumbres, avena, cebada y algunas frutas) proporcionan una serie de ventajas que ayudan a una consecuente disminución de peso ⁸⁹, debido a que aportan un contenido energético más bajo, sustituyendo la ingesta de alimentos grasos y disminuyendo la energía total ingerida ⁹⁰. Al masticarse por más tiempo producen más saliva y aumentan el tiempo necesario para comer, provocando una sensación más temprana de saciedad. Diluyen el contenido intestinal y sirve de sustrato para la microbiota ⁹⁰. Capta agua, lo que produce un aumento del volumen del bolo fecal, con heces más blandas que disminuyen la presión intraluminal del colon ⁹⁰. Así mismo, aumenta el peristaltismo reduciendo el tiempo de tránsito intestinal (estreñimiento).

Varios de los principales beneficios de la fibra soluble en el metabolismo de los pacientes con SM son indiscutiblemente debidos a su efecto sobre la absorción de carbohidratos; las soluciones viscosas que forma la fibra soluble tienen la capacidad de ralentizar la digestión y la absorción de carbohidratos, debido al aumento de la viscosidad de los contenidos del intestino, y, como consecuencia puede reducir la hiperglucemia postprandial, así como la respuesta a la insulina ⁹⁰.

De modo que se puede decir la deficiencia de fibra repercute directamente en la presencia y posible desarrollo de factores de riesgo asociados al SM.

El 71.7% de los niños estudiados tuvo un consumo de lípidos totales excesivo y el 68% de la población ingirió más ácidos grasos saturados que lo recomendado lo cual es un riesgo para la salud cardiovascular ⁹¹.

El consumo de una dieta inadecuada con desbalances entre los nutrientes es particularmente importante para muchos países de América latina, porque favorecen el sobrepeso y la obesidad. Aunado a la dieta, los hábitos de consumo y frecuencia son factores importantes para la salud. Algunos países como Francia, en donde la población tiene una mejor alimentación con hábitos alimenticios adecuados, ésta tiene un menor peso corporal y menor prevalencia de dislipidemias ⁹². El déficit energético, el consumo excesivo de grasas, así como la alta frecuencia de SM encontrado en los escolares de Chimalhuacán alerta para establecer un cambio integral en los hábitos alimenticios que abarque la calidad de los alimentos y la frecuencia de consumo para evitar que las

enfermedades crónico-degenerativas se presenten en estos niños en un futuro cercano.

El papel de la dieta en la adiposidad y el SM han sido evaluados en diversos estudios observacionales⁹³⁻⁹⁵; los resultados coinciden en que el consumo de una dieta con un balance equilibrado de los nutrientes se asocia con un menor riesgo de prevalencia de SM y algunos de sus factores de riesgo.

En este trabajo también se abordó la influencia del estado de nutrición en el SM, por lo que al estratificar a la población en dos grupos, con y sin SM, se encontró que se mantuvo el patrón inadecuado de consumo energético en el 85% de cada grupo, hubo deficiencia en el consumo de fibra (80%) y exceso de grasa totales (70%) con un consumo de ácidos grasos saturados por arriba de lo recomendado (más del 60%), a esto se sumó un elevado consumo de sodio en más de 20% de niños por grupo, lo que reitera que toda esta población se encuentra en riesgo de desarrollar enfermedades como DT2 y ECV, y que los niños que presentan SM han sobrepasado su capacidad de mantener en equilibrio las concentraciones de triglicéridos y C-HDL así como una alteración en la composición corporal saludable ($pCintura \leq 75$) y una presión sanguínea adecuada ($pPAS < 90$).

A través del análisis cuantitativo de la dieta, se buscó un vínculo que explicara la presencia del SM. Como se puede observar en la tabla 9, no hay diferencias significativas en el consumo dietario entre los niños con y sin SM. La ingesta energética a pesar de no ser diferente significativamente ($P=0.058$), si muestra una tendencia de que los niños con SM consumen menos energía que los que no tienen SM, lo cual deberá ser ratificado en estudios posteriores. Un hallazgo importante fue el consumo de proteínas, los niños que no tienen SM consumen más proteínas que los niños con SM, la importancia de este resultado radica en el hecho de que los estudios de SM y nutrición se han centrado principalmente en el consumo de grasas (saludables y no saludables) y hay pocos estudios que abordan el consumo de proteínas y su relación con el SM.

El consumo adecuado de aminoácidos es primordial para la síntesis de proteínas endógenas (como las enzimas, por ejemplo); en el caso de los niños sin SM, al haber un mayor consumo de proteínas es probable que la síntesis de todas las enzimas necesarias para llevar a cabo un buen metabolismo no esté afectada y se refleje en el estado de

salud de los niños. Aunque en este estudio no se buscó cual es la fuente principal de proteínas, se deberá evaluar el papel que juegan las proteínas en el desarrollo del SM para que este hallazgo puede ser la base para profundizar más en este macronutriente.

A pesar de que el 72.5% de los niños con SM presentaron un consumo excesivo de grasas totales, especialmente saturadas, en este nutriente no hubo diferencias significativas respecto a los niños sin SM; sin embargo, se debe prestar especial atención, pues se sabe que existe una fuerte asociación entre la ingesta excesiva de grasas con concentraciones altas de TG, obesidad y concentraciones reducidas de C-HDL⁸⁰, además, al analizar la dieta, se observó que no existe el consumo cotidiano de alimentos que sean fuentes de EPA o DHA (pescado: atún, jurel, salmón); por el contrario, se encuentran alimentos con un elevado contenido de otro tipo de ácidos grasos como los que se encuentran presentes en frituras, lácteos, chocolates, entre otras, que propician el desarrollo y/o aumento de los factores asociados al SM. Con base en lo anterior, sería necesario realizar estudios para evaluar el consumo de ácidos grasos esenciales y conocer las deficiencias específicas de la población, con un énfasis especial en EPA y el DHA, ya que han demostrado ser eficaces en el tratamiento y prevención de varias enfermedades, participando directamente en la modulación de la respuesta inmune, disminuyendo la inflamación y el daño generado por esta, demostrándose el efecto antiinflamatorio y citoprotector de los AGPICL ω -3⁹⁶ así como en la reducción del riesgo de las enfermedades cardiovasculares y anormalidades metabólicas relacionadas al SM.

Los primeros datos que evidenciaron los efectos cardioprotectores de los AGPI ω -3 surgieron a partir de los estudios realizados en los esquimales (inuits), quienes a pesar de tener una elevada ingesta de grasas (superior al 30% del consumo total de energía de su dieta) presentaban una incidencia muy baja de enfermedades cardiovasculares, identificándose como la fuente dietética de estas grasas los animales de origen marino (mamíferos y peces ricos en estos lípidos). Estos resultados fueron confirmados en estudios realizados posteriormente en poblaciones con una alimentación similar, las cuales mostraron, además de una baja incidencia de enfermedades cardiovasculares, una menor manifestación de enfermedades inflamatorias⁹⁶. Lo anterior pone de

manifiesto la necesidad de conocer el consumo específico de este tipo de grasas y saber si la población presenta un consumo deficiente de ellas.

La presencia del SM depende de muchos factores y entre ellos, la plasticidad celular que podría estar actuando para que algunos niños no presenten en este momento SM, aunque la calidad de su dieta sea pobre, no hagan ejercicio o se salten comidas. El 25.6% de los niños se encuentra en el subgrupo que no presenta factor alguno de SM, pero es importante hacer notar que, a pesar de esto, tienen alteraciones en su consumo dietético, lo que podría favorecer a largo plazo el desarrollo de SM y consecuentemente sus repercusiones metabólicas en un futuro a edades más tempranas.

Actualmente, las investigaciones del fenómeno abordado se llevan a cabo a través de diversas disciplinas (nutrición, bioquímica, genética) que lo evalúan integralmente. En este estudio, llama fuertemente la atención la frecuencia encontrada de SM (22.2%) además, de acuerdo a los resultados obtenidos al parecer la dieta por sí sola no es un factor diferencial, por lo que se realizó un estudio molecular que pudiera dar explicación a la frecuencia de SM presente en los escolares de Chimalhuacán, debido a que se conoce que el desarrollo de las enfermedades metabólicas es propiciado además de los factores ambientales por los genéticos. Así, debido a que hay evidencia que sugiere que el rs9939609 de *FTO* se asocia con la ingesta alimentaria y que además en diversas poblaciones incluyendo la mexicana, este tiene una asociación con el incremento del IMC^{62,65}, lo cual puede contribuir a la aparición y progresión del SM que lleve a la población al desarrollo de enfermedades crónicas asociadas con la nutrición, incluyendo la DT2, en este trabajo se buscó la asociación entre la ingesta dietética con los factores de riesgo para SM y la variante rs9939609 del gen *FTO* en escolares de Chimalhuacán;^{69-71,73-74}.

Por lo anterior, se evaluó una submuestra de 149 niños, debido a que el resto de las muestras no cumplió con los estándares de calidad requeridos. Las frecuencias genotípicas encontradas fueron: 103 homocigotos para el alelo silvestre (TT) (69%), 42 heterocigotos (AT) (28%) y 4 homocigotos para el alelo de riesgo (AA) (3%).

Se buscó una asociación entre los cinco factores del SM y la presencia del polimorfismo como se muestra en la tabla 11. Se observa que hay una asociación del alelo de riesgo

bajo el modelo de herencia dominante con el pPAS >90 OR= 2.504 (CI% 1.066-5.883; p=0.0318), sin embargo, cuando se corrobora esta asociación tomando como variables fijas al pIMC, la edad y el sexo, esta asociación se pierde OR=2.206 (CI% 0.900-5.411; p=0.084), indicando que los factores mencionados tienen una influencia sobre el pPAS y no sólo el polimorfismo. A pesar de los resultados, no se descarta que, al incrementar el número de sujetos de estudio, la asociación del rs9939609 con el incremento de la presión arterial sea verdadera.

La asociación entre el gen *FTO* y la obesidad es una de las asociaciones fuertes entre genotipo y fenotipo identificadas hasta la fecha. El polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* además de tener un vínculo con el comportamiento alimentario y la ingesta dietética, también se relaciona con un mayor IMC ⁶². El IMC es un indicador que se utiliza ampliamente para diagnosticar el estado nutricional de los escolares, sin considerar la madurez biológica de los mismos. El IMC es una medida indirecta de grasa corporal y peso poco saludable de fácil cálculo e interpretación, que se utiliza para estimar la prevalencia de la obesidad infantil y complementar la evaluación del estado nutricional de poblaciones. Es por ello que se estudió la asociación de este parámetro antropométrico con el alelo rs9939609 del gen *FTO*.

La población se estratificó en dos grupos: normales y sobrepeso/obesidad de acuerdo a el pIMC. Aunque el 60% de la población que poseía el alelo de riesgo estaba por arriba del percentil 85 del IMC, es decir, presentaban sobrepeso y/u obesidad, no se encontró una asociación entre el IMC y el alelo de riesgo (A) bajo el modelo genético dominante.

Sin embargo, la obesidad es de etiología multifactorial e implica una interacción compleja entre los genes y el medio ambiente. Si bien hay datos que implican una asociación entre las variantes del gen *FTO* y el IMC en algunas poblaciones, como en adultos árabes y niños escoceses, ^{70,64} esta asociación no fue significativa en la población china ⁹², como tampoco lo fue en la población de Chimalhuacán, lo que indica que puede haber asociaciones de este gen que sean étnicas específicas ⁹⁷. Por otra parte, también hay que considerar que son necesarios efectos aditivos con otros genes para que den como resultado final un aumento del IMC, así, se ha documentado un efecto aditivo significativo de los SNP de *FTO* y el rs6971019 del gen *NYD-SP18* sobre el IMC en hombres (P <0.01)

⁹⁷ por lo que en el caso de Chimalhuacán será muy interesante en una evaluación posterior buscar los efectos aditivos de otros polimorfismos con el rs9939609 del gen *FTO*. Por otro lado, otro factor que debe considerarse, es el efecto acumulativo de la edad, ya que este polimorfismo puede asociarse al IMC en la edad adulta como lo reportó Villalobos-Comparán en población mexicana, lo que sugiere que el polimorfismo en estudio podría tener un efecto “curso temporal” ⁶⁵; así, en un estudio longitudinal se mostró que el efecto del rs3399609 de *FTO* presenta un comportamiento bifásico, es decir, en la etapa infantil se muestra un efecto menor de la variante sobre el IMC; al alcanzar los 20 años, este efecto se incrementa y posteriormente, a la edad de 53 años disminuye nuevamente ⁹⁸. Estos hallazgos sugieren que el efecto de las variantes puede depender de la edad en la que se encuentre el individuo, así como de la exposición a un ambiente obesogénico ⁶⁵. Por lo cual, el seguimiento de los niños de Chimalhuacán de este estudio hasta la secundaria o preparatoria debería ser muy importante sobre todo en aquellos que presentaron sobrepeso y obesidad.

Se exploró también, si los niños con el alelo de riesgo diferían en su consumo energético (todo esto bajo el modelo genético dominante). Los resultados muestran que a pesar que los niños con y sin SM presentaron deficiencias en su dieta como bajo consumo calórico, alto consumo lipídico (>25%) y deficiencia en el consumo de fibra (<20 g), no hay diferencias en la ingesta dietética y/o consumo calórico entre los portadores y no portadores del alelo de riesgo (Tabla 14). Sin embargo, al respecto se puede decir que este estudio tiene limitantes como el tamaño de muestra (N=140), que, comparado con el del estudio de Qi y cols., en el que se demostró la asociación del rs9939609 con la ingesta calórica (N= 16 094) ⁶⁸ el número de niños del presente estudio es mucho menor, por lo que no se puede concluir categóricamente que este polimorfismo no tenga una influencia sobre la ingesta dietética en esta población.

En este estudio se encontró una frecuencia alta de SM en niños de Chimalhuacán, se buscó una explicación a este hallazgo a través de relacionar la ingesta dietética con la presencia del alelo de riesgo del rs9939609 del gen *FTO*, debido a su asociación con el incremento del IMC ocasionado por un mayor consumo energético en portadores del alelo A en otras poblaciones. Sin embargo, algunos factores dentro del diseño del estudio como

el tamaño de muestra y la evaluación conjunta de los niños con obesidad y sobrepeso, podrían ser las principales razones de la falta de asociación del polimorfismo estudiado de *FTO* con los factores del SM o con la dieta. Por lo tanto, será necesario realizar estudios con muestras de mayor tamaño y a largo plazo para dilucidar las interrelaciones entre la variantes rs9939609 de *FTO* con la ingesta dietética, la obesidad y finalmente con el SM.

Los resultados del presente trabajo apoyan el conocimiento sobre la importancia de llevar a cabo estudios en la población para detectar deficiencias nutricionales específicas con el fin de buscar alternativas para evitar que estas deficiencias contribuyan con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como el SM y más tarde la DT2.

La dieta juega un papel significativo en la salud de todos los niños especialmente aquellos que se encuentran en una desventaja socioeconómica. Por ello, las guías alimentarias deben ser personalizadas tomando en cuenta el estado de salud y de ser posible la genética de cada niño. El desarrollo de un alimento funcional tomando en cuenta las deficiencias de estos escolares será de gran utilidad para su desarrollo físico y cognitivo.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una frecuencia del 22.2% de SM en escolares de Chimalhuacán. La dislipidemia: (C-HDL <50 mg/dl), la concentración de triglicéridos en sangre ≥ 100 mg/dL y la obesidad abdominal fueron los factores de SM que se presentaron con mayor frecuencia.

El bajo consumo energético, el alto consumo de grasas totales y un bajo consumo de fibra encontrado en el análisis de la dieta, refleja que en esta zona hay una seguridad alimentaria deficiente.

Aunque hay una elevada frecuencia de SM, la dieta no parece tener influencia en la presencia del SM en los niños estudiados; esta conclusión se sustenta esta conclusión por el hecho de que no hay diferencia en la ingesta de macro y micronutrientes entre los grupos con y sin SM, esto sugiere fuertemente la existencia de un componente genético que los hace susceptibles al desarrollo de alteraciones metabólicas que conforman el SM y que les conducen al desarrollo de ECV y diabetes a edades tempranas.

El gen *FTO* no se encontró asociado con el SM y sus componentes; la única asociación detectada entre la variante rs9939609 del gen *FTO* fue con la presión arterial; la cual se pierde al incluir las covariables de sexo y edad.

A pesar de la elevada frecuencia de sobrepeso y obesidad que presenta la población estudiada, el hecho de portar la variante rs9939609 del gen de *FTO* no parece tener un efecto sobre estos parámetros, sin embargo, se deberá corroborar el hallazgo aumentando el tamaño de muestra y/o conformando una cohorte para un seguimiento a largo plazo.

La evaluación integral de la calidad de la dieta y el componente genético en el estudio de enfermedades metabólicas en niños, son herramientas muy importantes que ayudan a prevenir el desarrollo de ECV y DT2 en la vida adulta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fongar A., Gôdecke T. y Qaim M., 2019, Various forms of double burden of malnutrition problems exist in rural Kenya. *BMC Public Health*.19:1543
<https://doi.org/10.1186/s12889-019-7882>
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, *Presentación de resultados* Recurso en línea. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf. Último acceso: 13 de Febrero de 2020 a las 3:30 pm
3. Martí A., Moreno Aliaga MJ., Zulet, M.A. & Martínez, JA., 2005, Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutrición Hospitalaria*, 20(3):157-164. Recurso en línea. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112005000400001&lng=es&tlng=e. Último acceso: 11 de febrero de 2020 a las 4:50 pm
4. Schnack Lauren L., Romani Andrea MP., 2017, The Metabolic Syndrome and the Relevance of Nutrients for Its Onset. *Recent Patents on Biotechnology*, 11(2).
5. Ames BN., 2006, Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci*; 103:17589-94.
6. Fathi Dizaji B., 2018, The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome, *Diabetes Metab Syndr*, 12(5): 783-789.
7. Villagrán M., Petermann F. *et al.*, 2018, Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. *Revista Médica Chilena* 146 (11): 1252-1260. Recurso en línea. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n11/0717-6163-rmc-146-11-1252.pdf>. Último acceso: 13 de Febrero de 2020 a las 2:36 pm
8. Shamah Levy T., Amaya Castellanos A. y Cuevas Nasu L., 2015, Desnutrición y obesidad: Doble carga en México, *Revista digital universitaria*16 (5):1607-1679.
9. Organización Mundial de la Salud. *Datos y cifras sobre obesidad y sobrepeso*. Marzo, 2020. Recurso en línea. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact->

[sheets/detail/obesity-and-overweight](#). Último acceso: 11 de marzo de 2020 a las 5:50 pm

10. Alba Martín R., 2016, Prevalencia de obesidad infantil y hábitos alimentarios en educación primaria, *Revista electrónica trimestral de Enfermería*, 42: 41-46.
11. González Jiménez E., 2011, Genes y obesidad, una relación de causa-consecuencia. *Endocrinol Nutr.* 58(9): 492-496.
12. Fall T., Ingelsson E., 2014, Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome, *Mol Cell Endocrinol* 25; 382(1):740-757.
13. Goodarzi MO., 2018, Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications, *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(3):223-236
14. García García E., De la Llata Romero M., Kaufer Horwitz M. et. al, 2009, La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. Segunda parte*. *Salud Mental* 32:79-87.
15. Estadística básica. *Análisis de Riesgo*. Recurso en línea. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/StaticFiles/Emprendedores/Analisis_Riesgos/pages/pdf/estadisticas_es.pdf. Último acceso: 21 de Agosto de 2020 a la 1:40 pm
16. Food and Nutrition Technical Assistance, 2013, *Tablas de IMC y tablas de IMC para la edad, de niños(as) y adolescentes de 5 a 18 años de edad y tablas de IMC para adultos(as) no embarazadas, no Lactantes \geq 19 años de edad*. Recurso en línea. Disponible en: https://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/FANTA-BMI-charts-Enero2013-ESPANOL_0.pdf. Último acceso: 15 de Junio de 2020 a las 4:57 pm
17. Peña B., Granados MA., Sánchez K., Ortiz MG., Menjivar M., 2017, Síndrome metabólico en niños mexicanos: poca efectividad de las definiciones diagnósticas, *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 64 (7): 369-376.
18. Fernández Travieso JC., 2016, Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular, *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* 47(2): 106-119.
19. De Ferranti SD. and Stravroula K. Osganian, 2007, Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: 4 (4): 285-294

20. Steinberger J., Daniels SR., Eckel RH., Hayman L., Lustig RH., McCrindle B., *et al.*, 2009, Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; *Circulation*. 3; 119(4):628-47.
21. Sociedad Española de Medicina Interna, 2008, *Protocolos Hipertrigliceridemias*. Recurso en línea. Disponible en: https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-3_3.pdf. Último acceso: 12 de julio de 2020 a las 7:16 pm
22. Saavedra Maldona O., Ramirez Sánchez I., García Sánchez JR., Ceballos Reyes GM., Méndez Bolaina E., 2012, Colesterol: función biológica e implicaciones médicas. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas* 43 (2).
23. Fonseca VA., 2005, The metabolic syndrome, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Clin. Cornerston* 7:61-65
24. Pérez, O., 2004, Lipoproteínas de alta densidad (HDL) ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis?, *Archivos de cardiología de México* 74 (1): 53-67.
25. Carvajal., 2014, Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Medicina Legal de Costa Rica*. 31 (2).
26. Contreras Leal E., García J., 2011, Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades Cardiovasculares. *Rev biomed* 22:103-115.
27. Seminario de bioquímica, *Estructura del glucógeno*, pp: -19. Recurso en línea. Disponible en: http://www.fmv-uba.org.ar/grado/medicina/ciclo_biomedico/segundo_a%C3%B1o/bioquimica/Seminario10/sem10file2.pdf. Último acceso: 10 de marzo de 2020 a las 6:00 pm
28. Flores L., 2019, *Glucosa y perfil lipídico según índice de masa corporal en niños de 6 a 12 años de edad centro de salud materno infantil surquillo* (Tesis licenciatura), Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú, 38-46.
29. American Diabetes Association. 2018. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 8; 41(Suppl 1):S13-27.)
30. Flores Huerta S., 2008, Obesidad abdominal y Síndrome metabólico. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, marzo-abril 65, 83-85.

31. Weiss R., Dziura J., Burgert TS., Tamborlane WV., Taksali SE., Yeckel CW., *et al.*, 2004, Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 3; 350(23):2362-74.
32. Wajchenberg B., 2000, Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome, *Endocrine Reviews* 21 (6): 697–738.
33. Janssen I., Katzmarzyk PT., Srinivasan SR., Chen W., Malina RM., Bouchard C., *et al.*, 2005, Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents, *Pediatrics* 115(6):1623-30.
34. Freedman DS., Dietz WH., Srinivasan SR., Berenson GS., 2009, Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study, *Pediatrics* 123(3):750-7.
35. Cook S., Auinger P., Huang TTK., 2009, Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr* 155(3):S6.e15-S6.e26.
36. Moreno González MI., 2010, Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico, *Revista chilena de cardiología* 29: 85-87.
37. Lahoz C. y Mostaza MJ., 2007, La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista española de cardiología* 60 (2): 184-195.
38. Gamboa R., 2006, Fisiología de la Hipertensión Arterial esencial, *Acta Médica Peruana* 23 (2): 76-81.
39. Rosas Peralta M., Medina Concebida L., Borrayo Sánchez G., Madrid Miller A., Ramírez Arias E. y Pérez Rodríguez G., 2016, Hipertensión arterial sistémica en el niño y adolescente, *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 54: 52-66.
40. Marcovecchio ML., Patricelli L., Zito M., Capanna R., Ciampani M., Chiarelli F., *et al.*, 2006, Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance, *J Hypertens* 24(12):2431-6.
41. Lurbe E., Alvarez V., Redon J., 2001, Obesity, body fat distribution, and ambulatory blood pressure in children and adolescents, *J Clin Hypertens (Greenwich)* Nov-Dec 3(6):362-7

42. Landsberg L, 1986, Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med* 61(236):1081–1090.
43. Biolo G., Toigo G., Ciochi B. *et al.*, 1998, Slower activation of insulin action in hypertension associated with obesity, *J Hypertens* 16(12 pt 1):1783–1788.
44. Mikhail N., Tuck MI., 2000, Insulin and the vasculature. *Curr Hypertens Rep* 2:148–153
45. Organización Mundial de la Salud, 2003, *Dieta, Nutrición y Prevención de enfermedades crónicas*, Recurso en línea. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916_spa.pdf. Último acceso: 21 de agosto de 2020 a las 2:20 pm
46. Organismo Internacional de Energía Atómica. Recurso En línea. Disponible en: <https://www.iaea.org/es/temas/calidad-de-la-dieta#:~:text=La%20calidad%20de%20la%20dieta,los%20alimentos%20deben%20ser%20variados>. Último acceso: 21 de Agosto de 2020 a las 2:23 pm)
47. Cuervo M., Corbalán M., Baladía E., Cabrerizo L., Formiguera X., *et al.*, 2009, Comparativa de las Ingestas dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados UNIDOS (EEUU) Y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *Nutrición Hospitalaria*, 24 (4).
48. Oliveira Fuster G. y Gonzalo Marín M., 2007, Actualización en requerimientos nutricionales, *Endocrinol Nutrition* 54 (2):17-29.
49. Organización Mundial de la Salud, 2018, *Temas de salud: Alimentación sana*. Recurso en línea disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet#:~:text=Una%20dieta%20sana%20incluye%20lo,o%20arroz%20moreno%20no%20procesados>. Último acceso: 21 de Agosto de 2020 a las 2:34 pm
50. NORMA OFICIAL MEXICANA **NOM-043-SSA2-2012**, SERVICIOS BÁSICOS DE SALUD. PROMOCIÓN Y EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN MATERIA ALIMENTARIA. CRITERIOS PARA BRINDAR ORIENTACIÓN. 2012. Recurso en línea. Disponible en: <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR37.pdf> Ultimo acceso: 16 de agosto de 2020 a las 6:16 pm

51. Porca Fernández C., Tejera Pérez C., Bellido Castañeda V., García Almeida JM. y Bellido Guerrero D., 2016, Nuevo enfoque en la valoración de la ingesta dietética, *Nutrición Clínica en Medicina X (2)*: 95-107.
52. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. Pérez Lizaur AB., Palacio Gonzalez B, Castro becerra AL., Flores Galicia I., 2014. 4TA EDICION. *Fomento de nutrición y salud*.
53. Carbajal Azcona A. *Manual de Nutrición y Dietética*. Universidad Complutense de Madrid. 2013. Recurso en línea. Disponible en: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/manual-de-nutricion> y en E-prints: <http://eprints.ucm.es/22755/> Último acceso 18 de Agosto de 2020 a las 7:54 pm
54. Caicedo Hinojosa L., Velásquez Paccha K. y Franco Flores A., 2019, La nutrigenética y su importancia en la nutrición personal, *Revista científica de investigación actualización del mundo de las ciencias 3(4)*: 93-114.
55. Pisabarro R., 2006, Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio, Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2, *Revista Médica del Uruguay 22(2)*:100-107.
56. Sudhakar Reddy V., Ravindranadh P., Ayesha I., Raghu P. & G. Bhanuprakash R., 2018, Nutrigenomics: Opportunities & challenges for public health nutrition Indian, *J Med Res 148*: 632-641
57. Borel P., Desmarchelier C., 2018, Bioavailability of fat-soluble vitamins and phytochemicals in humans: Effects of genetic variation. *Annu Rev Nutr 38*: 69-96.
58. Grarup N., Sandholt CH., Hansen T., Pedersen O., 2014, Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: From genome-wide association studies to rare variants and beyond, *Diabetología 57*:1528-41.
59. Pérez Martínez P., López Miranda J., Pérez Jiménez F., Ordovas JM., 2008, Influence of genetic factors in the modulation of postprandial lipemia, *Atheroscler Suppl 9*: 49-55.
60. Phillips CM., Goumidi L., Bertrais S., Ferguson JF., Field MR., Kelly ED. *et al.*, 2010, Additive effect of polymorphisms in the IL-6, LTA, and TNF- α genes and plasma fatty acid level modulate risk for the metabolic syndrome and its components, *J Clin Endocrinol Metab 95*: 1386-94.

61. Dalziel B., Gosby AK., Richman RM., Bryson JM., Caterson ID., 2002, Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res* 10 : 401-7.
62. Frayling TM., Timpson NJ., Weedon MN., Zeggini E., Freathy RM., Lindgren CM. *et al.*, 2007, A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity, *Science* 316: 889-94.
63. Kallio P., Kolehmainen M., Laaksonen DE., Kekäläinen J., Salopuro T., Sivenius K. *et al.*, 2007, Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: The FUNGENUT study, *Am J Clin Nutr* 85:1417-27.
64. Saber Ayad M., Manzoor S., Radwan H., Hammoudeh S., Wardeh R., Ashraf A. *et al.*, 2019, The FTO genetic variants are associated with dietary intake and body mass index amongst Emirati population, *PLoS ONE* 14(10).
65. Villalobos Comparán M. *et al.*, 2017, Interaction between FTO rs9939609 and the Native American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population, *BMC Medical Genetics* 18:46.
66. Villalobos Comparán M., Flores-Dorantes MT., Villarreal-Molina MT., Rodríguez Cruz M., García Ulloa AC., Robles L. *et al.*, 2008, The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population, *Obesity* 16(10): 2296–301.
67. Tung YC., Ayuso E., Shan X., Bosch F., O’Rahilly S., Coll AP. *et al.*, 2010, Hypothalamic-specific manipulation of FTO, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats, *PLoS One* 5 (1).
68. Qi Q., Downer MK., Kilpelainen TO., Taal HR., Barton SJ., Ntalla I. *et al.*, 2015, Dietary Intake, FTO Genetic Variants, and Adiposity: A Combined Analysis of Over 16,000 Children and Adolescents, *Diabetes* 64 (7): 2467- 76.
69. Daya Mulianah, Pujianto Dwi Ari, Witjakso Fiastuti, Priliani Lidwina, Susanto J., Lukito Widjaja, Malik Safarina G., 2019, Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults.
70. Cecil JE., Tavendale R., Watt P., Hetherington MM., Palmer CN., 2008, An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children, *N Engl J Med* 359 (24): 2558-66.

71. Tanofsky Kraff M., Han JC. , Anandalingam K., Shomaker LB., Columbo KM., Wolkoff LE. *et al.*, 2009, The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating, *The American journal of clinical nutrition* 90 (6): 1483-8.
72. Rodríguez López R., González Carpio M., Victoria Serrano M., Torres G., García de Cáceres MT., Herrera T., Román A., Rubio M., Méndez P., Hernández R., Núñez M., Luengo L., 2010, Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida en la población extremeña, *Endocrinología y Nutrición* 57 (5): 203-209.
73. Timpson NJ., Emmett PM., Frayling TM., Rogers I., Hattersley AT., McCarthy MI. *et al.*, 2008, The fat mass and obesity associated locus and dietary intake in children, *The American journal of clinical nutrition* 88 (4): 971-8.
74. Tanaka T., Ngwa JS., Van Rooij FJ., Zillikens MC., Wojczynski MK., Frazier Wood AC. *et al.*, 2013, Genome wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake, *The American journal of clinical nutrition* 97 (6): 1395-402.
75. Sedesol. *Informe anual sobre la situación de pobreza y rezago social*. Recurso en línea. Disponible en: http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/42663/México_0311.pdf. Último acceso: 14 de abril de 2020 a las 4:47 pm
76. Chimalhuacán. Plataforma Electoral Municipal 2016-2018. Recurso en línea. Disponible en: https://www.ieem.org.mx/2015/plata/municipal/12_PRI_PVEM_NA/Chimalhuacan.pdf. Último acceso: 26 de agosto de 2020 a las 11:20 am
77. Moreno Sánchez E. y Espejel Mena J., 2013, Chimalhuacán en el contexto local, sociourbano y regional, *Quivera Revista de Estudios Territoriales* Enero-Junio (1): 77-99
78. Miller S., 1988, A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells, *Nucleic Acids Research* 16 (3): 1215.
79. Krebs Smith S. *et al.*, 2018, Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015, *Journal of the academy of nutrition and dietetics*.
80. Araujo Herrera O., 2015, Síndrome metabólico en la infancia, un enfoque para la atención primaria, *Revista Cubana de Pediatría*: 87 (1)

81. Romain Pierlot., Cuevas Romero E., Rodríguez Antolín J., Méndez Hernández P., Martínez Gómez M., 2017, Prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes de Mesoamérica, *TIP Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol.* 20 (1).
82. Bégin F., Frongillo EA., Delisle H., 1999, Caregiver behaviors and resources influence child height for age in rural Chad, *J Nutr* 129:680-686.
83. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, *Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas*, OMS, Serie de Informes Técnicos 916, 2003
84. Palafox López ME. y Ledesma Solano JA., 2015, Escolares. En: Manual de fórmulas y tablas de intervención nutricional. 3ed. *McGrawHill*
85. Bayón MC., 2012, El “lugar” de los pobres: espacio, representaciones sociales y estigmas en la ciudad de México, *Revista mexicana de sociología* 74 (1): 133-166.
86. Pelcastre Villafuerte B., Riquer Fernández F., De León Reyes V., Reyes Morales H., Gutiérrez Trujillo G., Bronfman M., 2006, ¿Qué se hace para no morir de hambre? Dinámicas domésticas y alimentación en la niñez en un área rural de extrema pobreza de México, *Salud Pública de México* 48 (6): 490-497
87. Ukwuani FA. , Suchindran CM., 2003, Implications of women’s work for child nutritional status in sub-Saharan Africa: a case study of Nigeria, *Soc Sci Med* 56(10):2109-2121.
88. Agueh VD., Makoutode M., Diallo P., Soton A., Ouendo EM., 1999, Infant malnutrition and associated maternal factors in a secondary city south of Benin, Ouidah. *Rev Epidemiol Sante* 47:219-228.
89. Amaya A., Miguel M., 2008, Dietary fiber in the prevention and treatment of metabolic syndrome: A review, *Critical reviews in food science and nutrition* 48 (10): 905-912.
90. García P., 2004, La fibra en la alimentación, *Ámbito Hospitalario*. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética Barcelona: 8-11.
91. Briggs MA. *et al.*, 2017, Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular Risk, *Healthcare (Basel)*, (PMID: 28635680).
92. Powell L. H., Kazlauskaitė R., Shima, C. & Appelhans B. M., 2010, Lifestyle in France and the United States: an American perspective, *J Am Diet Assoc* 110(6): 845-847 DOI: 10.1016/j. jada.2010.03.029

93. Kastorini CM., Milionis HJ., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos JA. *et al*, 2011, The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals, *J Am Coll Cardiol* 57: 1299-1313. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.073. PubMed: 21392646.
94. Hosseini Esfahani F., Jessri M., Mirmiran P., Bastan S., Azizi F., 2010, Adherence to dietary recommendations and risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study, *Metabolism* 59: 1833-1842. doi:10.1016/j.metabol.2010.06.013. PubMed: 20667561
95. De la Iglesia R., Loria V., Zulet MA., Martinez JA., Reglero G., Ramírez A., 2016, Dietary strategies implicated in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences* 17 (11): 1877.
96. Valenzuela R., Tapia G., González M., Valenzuela A., 2011, Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas, *Revista Chilena de nutrición* 38 (3): 356-363.
97. Hubacek JA., Dlouha D., Lanska V., Adamkova V., 2015, Strong gender-specific additive effects of the NYD-SP18 and FTO variants on BMI values. *Res* 64(3):S419-26.
98. Hardy J., Singleton A., 2009, Genomewide Association Studies and Human Disease. *N Engl J Med* 360:1759-1768.
99. Aguilera, P., Tachiquín, M. R., Munive, M. G. R., Olvera, B. P., Cárdenas M. E. C., 2010, *PCR en tiempo real*. Recurso en línea. Disponible en: <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/710/pcrtiempo.pdf> Último acceso: 12 de marzo de 2020 a las 12:45 pm
100. Stock Silberman R., 2006, *PCR EN TIEMPO REAL*. En: Rodríguez M & Rodríguez W. eds. *Métodos físico-químicos en biotecnología*, México, 7-52.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculare Aterosclerótica, 2012, *Lípidos y lipoproteínas: Características, Fisiología y Acciones*. Recurso en línea. Disponible en: http://www.fepreva.org/cursos/6to_curso/material/ut17.pdf. Último acceso: 21 de Agosto de 2020 a las 2:00 pm
2. Organización Mundial de la salud, 2013, *Directrices: Ingesta de sodio en adultos y niños. Resumen*. Recurso en línea. Disponible en: www.who.int/nutrition. Último acceso: 06 de Junio de 2020 a las 3:00 pm
3. Agodi A., Maugeri A., Kunzova S., Sochor O., Bauerova H., Kiacova N., Barchitta M., & Vinciguerra M. (2018, 13 julio). Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: Results from the Kardiovize Brno 2030 Study. *Nutrients*, 10:898
4. Iwasaki Y., Arisawa K., Katsuura- Kamano S., Uemura H., *et. al.* (2019, 30 abril). Associations of Nutrient Patterns with the Prevalence of Metabolic Syndrome: Results from the Baseline Data of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study. *Nutrients*, 11:990
5. Chupanit P., Muktabhant B., & Peter Schelp F. (2019, 03 abril). Dietary patterns and their association with the components of metabolic syndrome: A cross-sectional study of adults from northeast Thailand [version 2; peer review: 2 approved], *F1000Research*, 7 (905).
6. Darooghegi Mofrad M., Namazi N., Larijani B., Bellissimo N. & Azadbakht, (2019, 29 agosto). The association of food quality score and cardiovascular diseases risk factors among women: A cross-sectional study. *J Cardiovasc Thorac Res.*, 11 (3).
7. Oh C., & No J., (2018, 19 noviembre). The Quality of a Traditional Dietary Pattern in Relation to Metabolic Syndrome in Elderly South Koreans. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 27: 254-261
8. Julibert A., Bibiloni MM., Bouzas C., Martínez González MA., Salas Salvadó J., Corella D. *et. al.* (2019, 29 junio). Total and Subtypes of Dietary Fat Intake and Its Association with Components of the Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population at High Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 11:1493

9. Lassale C., Galan P., Julia C., Fezeu L., Hercberg S. & Kesse Guyot E. (2013, octubre). Association between Adherence to Nutritional Guidelines, the Metabolic Syndrome and Adiposity Markers in a French Adult General Population. *PLOS ONE*, 8 (10)
10. Ahrens W., Moreno LA., Marild S., Molnár D., Siani A., De Henauw S., Böhman J., *et. al.* 2014. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Journal of Obesity*, 38.
11. Torris C., Smastuen C. & Molin M., (2018, 23 julio). Nutrients in Fish and Possible Associations with Cardiovascular Disease Risk Factors in Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 10: 952
12. Rosende A., Pellegrini C. & Iglesias R., 2013. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. *Servicio de Cardiología, Sanatorio de la Trinidad Mitre*, 73:470-481
13. De Toro Martín J., J. Arsenault B., Pierre Després J. & Claude Vohl M. (2017, 22 agosto). Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 9:913
14. Villamor E., C. Finan C., Ramírez Zea M. & Roman AV. (2016, 9 septiembre). Prevalence and sociodemographic correlates of metabolic syndrome in school-aged children and their parents in nine Mesoamerican countries. *Public Health Nutrition*, 20 (2)
15. Serafim V., Chirita Emandi A., Andreescu N., Andreea Tiugan D., Tutac P., *et. al.* (2019, 30 octubre). Single Nucleotide Polymorphisms in PEMT and MTHFR Genes are Associated with Omega 3 and 6 Fatty Acid Levels in the Red Blood Cells of Children with Obesity. *Nutrients*, 11: 2600)
16. Zhao Y., Yu Y., Li H., Li H., Li M., Zhang D., Guo D., Yu X., Lu C. & Wang H., *et. al.* (2019, 18 noviembre). The Association between Metabolic Syndrome and Biochemical Markers in Beijing Adolescent. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16: 4557
17. N. Magge S., Goodman E., Armstrong S. & Committee on Nutrition Section on Endocrinology, Section on Obesity. (2017, agosto). The Metabolic Syndrome in

Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *American Academy of Pediatrics*, 140 (2)

- 18.**W. Gregory J. (2019, 01 octubre). Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in Endocrinology*, 10:669



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Hospital Juárez de México
Recordatorio de 24 horas



Nombre: Juan Antonio Medina
Género: Masculino

Edad: 10 años

Fecha de nacimiento: 23-October-2009

Escuela: Emiliano Zapata

Grado: 5°

Peso: 31.4

Estatura: 1.345

Cintura: 67

Cadera: 72

Presión arterial: 109/58 y 103/63

Destrostix: 88

Después de que se levantó, ¿qué fue lo primero que comió o bebió?

R: Comí una manzana, pan tostado y leche

¿Qué fue lo que comió o bebió a la hora de la comida?

R: Comí tres platos de sopa de fideos y 2 sopas. Bebí agua simple

¿Qué fue lo que comió o bebió a la hora de la cena y antes de acostarse?

R: Gelatina con sandía y agua simple.

¿Comió o bebió algún alimento entre comidas? ¿Comió algo en la escuela?

R: Comí una paleta de dulce, un sándwich de jamón y un jugo.

Ejemplo "Recordatorio24 horas"

APÉNDICE 1

Ejemplo "Análisis de hábitos alimentarios y dieta actual"

Fecha: 30/09/2019

Nombre del Paciente: Pamela Torres

Edad: 10 años

Come cuando siente: Hambre

Combinación	Consumo diario en equivalentes	Guía alimentaria recomendada	Comentarios
Verduras	5.3	Mínimo 4	Adecuado
Frutas	0.8	Mínimo 4	Insuficiente
Cereales	6.2	10	
Leguminosas	0.3	Mínimo 1	Insuficiente
Huevo, carne, queso	1.9	Máximo 4	Adecuado
Leche	0.0	1	
Grasas	4.6	Máximo 3	Excedido
Azúcares	2.2	Máximo 5	Adecuado
Líquido	1188.0	Mínimo 2050	Insuficiente
Alcohol	0.0	Máximo 2	Adecuado

Suficiencia y Equilibrio	Consumo diario	Recomendación	Comentarios
Energía (Kcal)	1,456	2,050	Insuficiente
Proteínas	9.6%	10% a 20%	Insuficiente
Lípidos Totales	41.7%	20% a 25%	Excedido
Hidratos de Carbono	46.7%	50% a 60%	Insuficiente
A.G. Saturados	7.8%	<7%	Excedido
A.G. Monoinsaturados	14.8%	<10%	Excedido
A.G Polinsaturados	6.2%	<8%	Adecuado
Colesterol	90	<300 mg	Adecuado
Sodio	4,315	<2,500 mg	Excedido
Fibra	17.8	20 a 30g	Insuficiente

**Ejemplo “Guía Alimentaria”
María Isabel Saavedra Fernández**

Gasto Energético Total (Kcal) 1,900	Equivalentes	Energía (Kcal)	Proteínas (g) 15%	Lípidos (g) 25%	Hidratos de Carbono (g) 60%
Verdura	4.0	100.0	8.0	0.0	16.0
Fruta	4.0	240.0	0.0	0.0	60.0
Cereales y tubérculos	6.0	420.0	12.0	0.0	90.0
Cereales con grasa	2.0	230.0	4.0	10.0	30.0
Leguminosas	1.0	120.0	8.0	1.0	20.0
A. de origen animal muy bajos en grasa	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A. de origen animal bajos en grasa	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A. de origen animal moderados en grasa	4.0	300.0	28.0	20.0	0.0
A. de origen animal altos en grasa	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Leche descremada	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Leche semidescremada	1.0	110.0	9.0	4.0	12.0
Leche entera	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Grasas	0.0	180.0	0.0	20.0	0.0
Azúcares	4.0	240.0	0.0	0.0	60.0
Líquidos	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Etanol	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Alimentos libres	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Totales	0.0	1,940.0	69.0	55.0	288.0

APÉNDICE 2

Descripción del método de Miller para extracción del ADN:

Se obtuvo una muestra de 4ml de sangre con 7.2 mg de anticoagulante (EDTA). Cada una de las muestras fue tratada con 6.5 ml de sacarosa tritón 2x, compuesta por 219g de sacarosa, 2.42 g de Tris base y 10 ml de Tritón a un pH de 7.6, y 3.5 ml de agua. Se centrifugó 15 min a 2000 rpm y se descartó el sobrenadante.

Posteriormente se procedió a realizar de 3 a 4 lavados con 3ml de sacarosa tritón 1x (menos concentrada) centrifugándose de igual forma 15 min a 2000 rpm, hasta que el botón quedara de un color rosado. Para efectuar el lisado de los leucocitos, se adicionó un buffer con 10 mM de Tris-HCl, 400mM de NaCl y 2mM de Na₂EDTA a pH 8.2.

Los lisados celulares se dejaron toda la noche a 37°C con 1ml de buffer, 55 µL de una solución de SDS al 10% y 25 µL de proteinasa K con agitación constante. Pasada la incubación nocturna se adicionó 1 ml de NaCl saturado (6M) y se agitó vigorosamente seguida de una centrifugación a 2500 rpm por 15 min, para luego recuperarse el sobrenadante.

Lo obtenido se transfirió a otro tubo y se adicionó 4 ml de etanol absoluto para provocar la precipitación. Las hebras de ADN fueron removidas con pipetas pasteur selladas, se enjuagaron con alcohol al 70% y se dejaron secar.

Finalmente el ADN fue transferido a un tubo de microcentrífuga con 200µL de agua grado molecular y para su disolución.

APÉNDICE 3

PCR

A tres décadas de su aparición, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) es una de las herramientas tecnológicas más innovadoras para el estudio de los ácidos nucleicos. Se caracteriza por ser una técnica de alta sensibilidad, reproducibilidad y eficiencia, que genera resultados confiables en poco tiempo y fáciles de analizar. Por ello, se ha convertido en el método de elección de muchos investigadores para los estudios genéticos y de biología molecular.

La reacción en cadena de la polimerasa es una reacción enzimática *in vitro* que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN durante varios ciclos repetidos en los que la secuencia blanco es copiada fielmente. Para ello, la reacción aprovecha la actividad de la enzima ADN polimerasa que tiene la capacidad de sintetizar naturalmente el ADN en las células ⁹⁹.

Los elementos importantes en la reacción son el templado o molde (ADN o ADNc), la enzima, los oligonucleótidos o primers, los desoxirribonucleótidos trifosfatados (dNTPs: adenina, timina, citosina y guanina), el ión magnesio (Mg⁺²), una solución amortiguadora o buffer y agua ⁹⁹. Todos estos elementos interactúan en tres etapas principales de las que se compone la PCR: desnaturalización, hibridación y extensión. Los equipos en donde se realiza la reacción son llamados termocicladores, los cuales están diseñados para establecer un sistema homogéneo en donde las condiciones de temperatura y tiempo necesarios no se modifiquen en cada uno de los ciclos ⁹⁹.

Cada ciclo se lleva a cabo en tres etapas principales:

- Desnaturalización. En esta etapa, las cadenas de ADN son calentadas y separadas a una temperatura de 95 °C durante 20-30 segundos. Al final de esta etapa tendremos las cadenas separadas que servirán como templado para el siguiente paso.

- Hibridación. En esta etapa, los primers se alinean al extremo 3' del templado previamente separado e hibridan con su secuencia complementaria. Para que se forme el complejo templado-primers, es importante que la temperatura de hibridación o temperatura melting (Tm) sea la óptima; ésta generalmente oscila entre 50-60 °C ⁹⁹.

- Extensión. En esta etapa, la Taq polimerasa actúa sobre el complejo templado-primers y empieza su función catalítica a una velocidad muy rápida; agrega dNTP's complementarios para crear las cadenas completas de ADN. La extensión de las cadenas es en dirección de la síntesis del ADN, es decir, de 5' a 3'. La temperatura óptima para la reacción es de 72 °C, ya que a esa temperatura la enzima es funcional ⁹⁹.

El progreso de esta técnica ha permitido estudiar y manipular mejor al ADN, facilitando el establecimiento de protocolos experimentales y demás desarrollos tecnológicos que nos permitan detectar y cuantificar los ácidos nucleicos de manera más rápida; por ejemplo a través de la PCR en tiempo real.

PCR en tiempo real

La PCR en tiempo real se basa en el principio del método de la PCR desarrollado por Kary Mullis en la década de los 80, que permite detectar ADN a partir de pequeñas cantidades, amplificándolas hasta más de un billón de veces. La PCR en tiempo real es una técnica que combina la amplificación y la detección en un mismo paso, al correlacionar el producto de la PCR de cada uno de los ciclos con una señal de intensidad de fluorescencia. Posee características importantes como alta especificidad, sensibilidad, eficacia, amplio rango de detección y rapidez en la visualización del producto ya que no es necesario realizar una electroforesis posterior ¹⁰⁰.

Las ventajas sobre la PCR convencional (punto final) es que la cantidad final de producto amplificado no se ve afectada por inhibidores, saturación de la reacción o por falta de una estandarización adecuada.

Los reactivos químicos en la PCR en tiempo real, son los mismos utilizados en la PCR punto final, sólo que generalmente la enzima, dNTP's, Mg²⁺, el buffer y el sistema reportero de fluorescencia para detectar los productos amplificados están juntos en una solución conocida como Master mix, el agua es proporcionada por separado. Los primers deben ser diseñados especialmente para garantizar una alta especificidad y para que generen amplicones de un tamaño que oscile entre 100-150 pb; si éstos son más grandes, la eficiencia de la reacción disminuye considerablemente ¹⁰⁰.

Los equipos para llevar a cabo la RT PCR incluyen un termociclador y una unidad capaz de detectar señales fluorescentes para monitorear el progreso de la reacción de amplificación, así como un Hardware y un Software para la captura y el análisis de los datos, respectivamente. El termociclador del equipo debe ser capaz de mantener una temperatura uniforme para todas las muestras y ser lo suficientemente rápido en la transición de temperaturas de una etapa a otra. El sistema fluorométrico consiste en una fuente de energía para excitar a los fluoróforos (a una determinada longitud de onda de excitación) y un sistema de detección, que permita monitorear la señal emitida (a una longitud de onda de emisión). La fuente de energía que proporciona la luz de excitación para los fluoróforos puede provenir de una lámpara (tungsteno), una resistencia (diodo emisor de luz) o un láser. Las diferentes longitudes de onda de emisión se detectan con dispositivos que incluyen filtros, multiplicadores y fotodetectores ¹⁰⁰.

El monitoreo de los productos amplificados conforme transcurre la reacción es un paso importante, para ello se usa los sistemas basados en reporteros fluorescentes. En general, estos sistemas pueden ser clasificados en dos métodos diferentes: específicos y no específicos ¹⁰⁰.

Los métodos no específicos se basan en el uso de moléculas intercalantes que tienen afinidad por el ADN de doble cadena y que al ser oxidados generan una señal fluorescente; los métodos específicos, siguen el principio conocido como transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET, por sus siglas en

inglés) para generar la señal; este método consiste en transferir energía desde un donador o reportero fluorescente a un aceptor o quencher ⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Existen dos métodos específicos: basadas en hidrólisis y por hibridación. Los primeros se basan en sondas fluorescentes de oligonucleótidos etiquetados con un reportero fluorescente (como FAM, VIC y NED), y un aceptor, ambos se encuentran en estrecha unión mientras la sonda no hibride a su secuencia blanco. Cuando hibrida, ocurren cambios conformacionales en el reportero y el quencher, lo cual permite que la actividad exonucleasa 5'-3' de la Taq polimerasa rompa esta unión, logrando que la fluorescencia emitida por el reportero sea liberada y capturada por el equipo ⁹⁹. Estos métodos son muy seguros, ya que mientras no haya unión de la sonda a su blanco, no habrá amplificación y tampoco señal de fluorescencia; es por eso que la especificidad es muy alta. Un ejemplo de estos sistemas son las sondas comerciales conocidas como TaqMan®.

Los métodos por hibridación consisten en dos sondas específicas que hibridan con la secuencia del ADN de interés. Una sonda está unida a un reportero fluorescente que está en estrecha proximidad con un aceptor fluorescente unido a otra sonda. Tanto el reportero como el aceptor presentan un espectro de excitación y de emisión similar, de tal forma que cuando las dos sondas hibriden a su templado blanco, el reportero es excitado y la señal emitida es transferida al aceptor, generando un incremento en la cantidad de fluorescencia ⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Los métodos específicos son más costosos que los no específicos, pero son más eficientes al garantizar la especificidad de la reacción, evitando la formación de productos inespecíficos.

El RT PCR se ha usado idealmente para el análisis de mutaciones, incluyendo los SNPs, los cuales se asocian con alteraciones que pueden dar como resultado la aparición de enfermedades ¹⁰⁰.